

Kaftrio[®] + Kalydeco[®]
(iwakaftor/tezakaftor/eleksakaftor +
iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy
u pacjentów w wieku co najmniej 2 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację
F508del genu mukowiscydozowego
przezłonowego regulatora
przewodnictwa CFTR

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, kwiecień 2024

Autorzy

[REDACTED]

Konsultacje

[REDACTED]
[REDACTED]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel/fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

Vertex Pharmaceuticals (Poland) Sp. z o.o.

Informacje dodatkowe

[REDACTED]

Tajemnica przedsiębiorstwa

Informacje przedstawione w niniejszej analizie, które nie zostały ujawnione do wiadomości publicznej, stanowią tajemnicę przedsiębiorstwa Wnioskodawcy i jako takie podlegają ochronie na podstawie przepisów ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (tj. Dz. U. z 2022 r. poz. 1233). W szczególności nie mogą one zostać ujawnione w ramach dostępu do informacji publicznej zgodnie z art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (tj. Dz. U. z 2022 r. poz. 902).

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	7
1 Cel analizy.....	11
2 Problem zdrowotny.....	12
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	12
2.2 Etiologia i patogenezę	12
2.3 Rozpoznawanie	15
2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	17
2.4.1 Obraz kliniczny	17
2.4.2 Przebieg naturalny, powikłania i rokowanie.....	20
2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą	21
2.6 Aktualne postępowanie medyczne.....	25
2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	29
2.8 Wybór populacji docelowej.....	33
3 Interwencja	35
3.1 Charakterystyka interwencji.....	35
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	38
3.1.2 Zarejestrowane wskazania	40
3.1.3 Dawkowanie i sposób podania	40
3.1.4 Mechanizm działania.....	41
3.1.5 Przeciwwskazania	41
3.1.6 Przedawkowanie.....	41
3.1.7 Działania niepożądane.....	41
3.1.8 Kompetencje personelu medycznego.....	43
3.2 Status refundacyjny w Polsce	43
3.3 Wnioskowane warunki refundacji dla eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem	44
3.4 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem	46
3.5 Rekomendacje refundacyjne	47
3.5.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT.....	47
3.5.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	49

4	Technologie opcjonalne	60
4.1	Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania	60
4.2	Technologie opcjonalne refundowane w Polsce	61
4.3	Charakterystyka wybranych komparatorów	64
4.3.1	Iwakaftor	64
4.3.2	Lumakaftor/iwakaftor	70
4.3.3	Tezakaftor/iwakaftor.....	74
4.3.4	Standardowe leczenie	78
5	Efekty zdrowotne	79
6	Rodzaj i jakość dowodów	82
7	Podsumowanie	83
Aneks 1. Program lekowy		85
Spis rysunków		91
Spis tabel		92
Bibliografia		94

Wykaz skrótów i akronimów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AWMSG	Walijska agencja HTA - All Wales Medicines Strategy Group
b.d.	Brak danych
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i>)
CADTH	Kandadyjska agencja HTA - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CF	mukowiscydoza (ang. <i>cystic fibrosis</i>)
CF NBS	Badania przesiewowe noworodków w kierunku mukowiscydozy (ang. <i>Cystic Fibrosis Newborn Screening</i>)
CFSPID	(ang. <i>Screened Positive Patients with Hypertrypsinogenemia and an Inconclusive Diagnosis</i>)
CFTR	błonowy regulator przewodnictwa (ang. <i>cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i>)
CFQ-R	Kwestionariusz Mukowiscydozy - zmieniony (ang. <i>The Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CRMS	zespół metaboliczny zależny od CFTR (ang. <i>CFTR-related metabolic syndrome</i>)
CRP	białko C-reaktywne (ang. <i>C-reactive protein</i>)
DALY	Wskaźnik określający lata życia skorygowane niesprawnością (ang. <i>disability adjusted life-years</i>)
DNA	kwasy deoksyrybonukleinowe (ang. <i>deoxyribonucleic acid</i>)
ELX	eleksakaftor (ang. <i>elexacaftor</i>)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
EPAR	Europejskie publiczne sprawozdanie oceniające (ang. <i>european public assessment report</i>)
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FESS	czynnościowo-endoskopowa chirurgia zatok przynosowych (ang. <i>functional endoscopic sinus surgery</i>)
FEV1	natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. <i>forced expiratory volume in 1 second</i>)
G	mutacja bramkująca (ang. <i>gating</i>)
G-BA	Niemiecka agencja HTA - Gemeinsamer Bundesausschuss
GKS	glikokortykosteroidy
GRADE	System oceny dowodów i zaleceń - Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

HAS	Francuska agencja HTA - Haute Autorite de Sante
HR	ryzyko względne (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
IQWiG	Niemiecka agencja HTA - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	populacja pacjentów leczona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i>)
IVA	iwakaftor (ang. <i>ivafactor</i>)
LCI _{2,5}	wskaźnik klirensu płuc (ang. <i>Lung Clearance Index</i>)
MF	mutacja minimalna funkcji (ang. <i>minimal function</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n.d.	nie dotyczy
n.r.	nie raportowano
NCPE	Irlandzka agencja HTA - National Centre for Pharmacoeconomics
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja HTA - National Institute for health and Care Excellence
NIHR	Brytyjski narodowy instytut badawczy - National Institute for Health Research
NNTB	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat for an additional beneficial outcome</i>)
NNTH	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat for an additional harmful outcome</i>)
OB	odczyn Biernackiego
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
ORR	odpowiedź obiektywna (ang. <i>objective response rate</i>)
OS	przeżycie ogólne (ang. <i>overall survival</i>)
p	istotność statystyczna
PBS	Australijska agencja HTA - Pharmaceutical Benefits Scheme
PEx	zaostrzenia płucne (ang. <i>Pulmonary exacerbation</i>)
pH	potencjał wodoru (ang. <i>potential hydrogen</i>)
PICOS	Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne i typ badań (ang. <i>population, intervention, comparison, outcomes, study</i>)
POCHP	przewlekła obturacyjna choroba płuc
QoL	jakość życia (ang. <i>Quality of Life</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (ang. <i>randomised controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RF	mutacja funkcji rezydualnej (ang. <i>residual function</i>)

RSS	Schemat podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMC	Szkocka agencja HTA - Scottish Medicines Consortium
SoC	Standardowe leczenie (ang. <i>Standard of Care</i>)
SR	Przegląd systematyczny (ang. <i>systematic review</i>)
TEZ	tezacaftor (ang. <i>tezacaftor</i>)
UK	Zjednoczone Królestwo, Wielka Brytania
YLL	Utracone lata życia (ang. <i>years of life lost</i>)
ZN	Niderlandzka agencja HTA - Zorginstituut Nederland

Streszczenie

Cel

Celem dokumentu jest opisanie problemu decyzyjnego dla raportu oceny technologii medycznej przygotowywanego w związku z wnioskiem o finansowanie w ramach środków publicznych terapii Kaftrio® w skojarzeniu z Kalydeco® (eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku ≥ 2 lat z przynajmniej jedną mutacją F508del w genie CFTR.

Problem zdrowotny

Mukowiscydoza to genetycznie uwarunkowana choroba związana z mutacją genu CFTR, kodującego białko błonowe pełniące funkcję kanału chlorkowego błony komórek nabłonkowych, a także regulujące inne kanały jonowe oraz transportujące węglowodany. Efektem mutacji są zaburzenia wydzielania gruczołów zewnątrzwydzielniczych, dotyczące głównie układów oddechowego i pokarmowego. W obrębie układu oddechowego zaburzenia te prowadzą do zwiększenia objętości wydzielanego śluzu oraz przewlekłych zakażeń bakteryjnych, a nagromadzenie DNA obumarłych neutrofilów dodatkowo zwiększa lepkość wydzieliny. Zaburzenie przepływu powietrza prowadzi do niedodmy segmentów płuca oraz powstawania rozstrzeni i torbieli.

Epidemiologia

W 2021 roku liczba pacjentów z mukowiscydozą w rejestrze Europejskiego Towarzystwa Mukowiscydozy wynosiła 1430 przy szacowanym 84% pokryciu rejestru. Przekłada się to na liczbę pacjentów z mukowiscydozą w 2021 roku równą około 1703. Jednocześnie, szacowana w oparciu o dane IMID (Instytut Matki i Dziecka) z lat 2017-2021 zapadalność wśród noworodków wynosi średnio 0,014% (od 0,012% do 0,016%). Przyjmując roczny wskaźnik zgonów w populacji z mukowiscydozą na poziomie około 0,60% (dane z 2022 roku z rejestru krajowego chorych na mukowiscydozę) oraz dane i prognozę GUS dotyczącą liczby nowych urodzeń, można szacować, że prognozowana liczebność populacji pacjentów z mukowiscydozą wyniesie 1829 (od 1807 do 1847) i 1860 (od 1832 do 1881) odpowiednio w 2025 i 2026 roku. Szacunkowa populacja docelowa obejmuje pacjentów powyżej 2, a poniżej 12 roku życia, u których występuje co najmniej jedna mutacja F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego oraz pacjentów powyżej 12 lat z mutacją F/inna niż /F i /MF. W oparciu o rozkład mutacji w populacji polskiej (dane z krajowego rejestru) szacunkowa liczebność populacji docelowej wyniesie 650 (od 642 do 657) i 661 (od 651 do 669) pacjentów odpowiednio w 1. i odpowiednio w 2025 i 2026 roku.

Metody leczenia

Leczenie mukowiscydozy jeszcze do niedawna opierało się wyłącznie na leczeniu objawów choroby oraz jej powikłań. Duże znaczenie w łagodzeniu objawów choroby ma również stosowanie fizykoterapii oraz odpowiednie odżywienie chorych. Pierwsze leki działające na przyczynę powstawania mukowiscydozy, modulatory genu CFTR zostały zarejestrowane w ostatnich kilkunastu latach. W Polsce modulatory genu CFTR dostępne są w ramach programu lekowego od listopada 2020 roku (monoterapia) oraz szerzej od marca 2022 roku (terapię skojarzone). W chwili obecnej modulatory genu CFTR w Polsce dostępne są jedynie w ograniczonej populacji pacjentów pediatrycznych. Pacjenci w wieku 2-5 lat mają dostęp do terapii lekami lumakaftor+iwakaftor i iwakaftor ale dostęp ten dotyczy jedynie pacjentów homozygotycznych (lumakaftor+iwakaftor) lub z heterozygotycznych z mutacją bramkującą (F/G). Z kolei pacjenci w wieku 6-11 lat mają dostęp do terapii lekami tezakaftor+iwakaftor, z tym że dostęp ten obejmuje tylko pacjentów

homozygotycznych lub heterozygotycznych z mutacją rezydualną (F/RF). Tym samym pacjenci w wieku 2-11 lat z mutacją F/MF a także pacjenci w wieku 2-5 z mutacją F/RF nie mają dostępu do żadnego leczenia przyczynowego. Problem dostępu do leczenia przyczynowego dotyczy również wszystkich pacjentów heterozygotycznych (dzieci i dorosłych) z mutacją F508del i mutacją genu CFTR niesklasyfikowaną jako F, MF, RF, G. Warto również podkreślić, że pacjenci pediatryczni w wieku <2 lat nie mają w ogóle dostępu do terapii przyczynowej. W świetle aktualnych wytycznych klinicznych, dostęp do terapii modulatorem CFTR powinien być zapewniony już dzieciom w wieku niemowlęcym (od 4 miesiąca życia, przy czym planowane jest rozszerzenie populacji kwalifikowanej do leczenia modulatorem CFTR do pacjentów od 1 miesiąca życia).

W tabeli poniżej przedstawiono leki działające na przyczynę mukowiscydozy oraz leki stosowane w leczeniu objawów choroby i jej powikłań.

Leki działające na przyczynę mukowiscydozy	Leki stosowane w leczeniu objawowym	Metody wspomagające leczenie objawów mukowiscydozy
Potencjatory - iwakaftor Korektory - tezakaftor, lumakaftor, eleksakaftor	Leki mukolityczne Antybiotyki Glikokortykosteroidy Leki przeciwzapalne, np. ibuprofen	Leczenie żywieniowe Suplementacja witamin rozpuszczalnych w tłuszczach Suplementacja enzymów trzustkowych Oczyszczanie dróg oddechowych Fizjoterapia

W przypadku ciężkich niewydolności płucnych lub zaostrzeń choroby płucnej u pacjentów z mukowiscydozą może być konieczne wdrożenie wentylacji mechanicznej, tlenoterapii lub przeszczepu płuc.

Sytuacja refundacyjna

Obecnie eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor (Kaftrio® + Kalydeco®) jest refundowany w ramach programu lekowego B.112 Leczenie chorych na mukowiscydozę u chorych w wieku co najmniej 12 lat homozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotycznych pod względem mutacji F508del z mutacją o minimalnej wartości funkcji (MF) genu CFTR.

Schemat PICOS

Określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego schemat PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study type*) obejmuje:

- (P) populację docelową, którą stanowią pacjenci chorzy na mukowiscydozę:
 - w wieku od 2 do poniżej 6 lat z przynajmniej jedną mutacją F508 del (produkt leczniczy Kaftrio w postaci granulatu w skojarzeniu z produktem Kalydeco w postaci granulatu);
 - w wieku od 6 do poniżej 12 lat z przynajmniej jedną mutacją F508 del (produkt leczniczy Kaftrio w postaci tabletek w skojarzeniu z produktem Kalydeco w postaci tabletek);
 - od 12 roku życia z mutacją F508del na jednym allelu i mutacją inną niż F508del lub mutacją funkcji minimalnej (MF) na drugim allelu (produkt leczniczy Kaftrio w postaci tabletek w skojarzeniu z produktem Kalydeco w postaci tabletek).

- (I) wnioskowaną interwencję, którą stanowi terapia skojarzona eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor (Kaftrio® + Kalydeco®);
- (C) komparatory, do których należą:
 - iwakaftor - mający zastosowanie u pacjentów od 2 roku życia heterozygotycznych pod względem mutacji F508del i mających mutację bramkującą na drugim allelu (F/G);
 - lumakaftor/iwakaftor - dla pacjentów od 2 roku życia homozygotycznych pod względem mutacji F508del (F/F);
 - tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor - stosowany u pacjentów od 6 roku życia homozygotycznych pod względem mutacji F508del (F/F) lub heterozygotycznych pod względem mutacji F508del i mających mutację rezydualną na drugim allelu (F/MF);
 - terapia standardowa (SoC) - w przypadku pozostałych grup pacjentów, którzy obecnie nie kwalifikują się do terapii objętych refundacją w programie B.112:
 - w wieku od 2 do 12 r.ż. heterozygotycznych pod względem mutacji F508del i mających mutację funkcji minimalnej na drugim allelu (F/MF),
 - w wieku od 2 do 6 r.ż. heterozygotycznych pod względem mutacji F508del i mających mutację rezydualną na drugim allelu (F/RF)
 - w wieku od 2 do 12 r.ż. heterozygotycznych pod względem mutacji F508del i mających inną mutację niż bramkująca, rezydualna lub funkcji minimalnej genu CFTR (F/inna).

Dodatkowo, komparatory dla poszczególnych populacji pacjentów z mukowiscydozą przedstawiono w poniżej tabeli.

Grupa wiekowa	Mutacje genu CFTR				
	F/F*	F/MF	F/RF	F/G	F/inne
od 2 do < 6 lat	lumakaftor/iwakaftor	SoC	SoC	Iwakaftor	SoC
od 6 do < 12 lat	tezakaftor/iwakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem	SoC	tezakaftor/iwakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem	Iwakaftor	SoC
od 12 lat	tezakaftor/iwakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem	SoC	tezakaftor/iwakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem	Iwakaftor	SoC

*zgodnie z rejestracją Lumakaftor/iwakaftor może być stosowany u pacjentów powyżej 2 r.ż. homozygotycznych względem mutacji F508del genu CFTR (F/F), jednak w Polsce w ramach programu lekowego B.112 „Leczenie chorych na mukowiscydozę” dostępny jest wyłącznie w postaci granulatu dedykowanego leczeniu pacjentów od 2 do poniżej 6 r.ż.

- (O) wyniki zdrowotne, które obejmują:
 - z zakresu skuteczności klinicznej:
 - zmiana stężenia chlorku w pocie,
 - zmiana LCI_{2,5},
 - obserwowany wskaźnik PEx,
 - zmiana BMI,

- zmiana elastazy-1 w kale,
- zmiana kalprotektyny w kale i immunoreaktywnego trypsynogenu,
- zmiana masy ciała,
- zmiana wzrostu,
- zmiana procentu przewidywanej FEV₁;
- z zakresu bezpieczeństwa:
 - działania niepożądane;
- z zakresu jakości życia:
 - wynik domeny oddechowej CFQ-R.
- (S) typ badań, tj.:
 - opracowania pierwotne: randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną, lub w przypadku ich braku - badania obserwacyjne;
 - opracowania wtórne: przeglądy systematyczne lub metaanalizy spełniające kryteria przeglądu systematycznego;
 - badania efektywności praktycznej: jakiegokolwiek opracowania oceniające efektywność leku w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

1 Cel analizy

Celem analizy jest zdefiniowanie problemu decyzyjnego dla raportu oceny technologii medycznej przygotowywanego w związku z wnioskiem o finansowaniu w ramach środków publicznych terapii skojarzonej Kaftrio® + Kalydeco® (eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku ≥ 2 lat z przynajmniej jedną mutacją F508 del w genie CFTR.

Wynikiem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study type*) w odniesieniu do zastosowania Kaftrio® + Kalydeco® we wnioskowanej populacji.

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanego preparatu w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment, HTA*);
- prezentację analizowanego produktu leczniczego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentację efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz istotnych z perspektywy chorego;
- prezentację aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych;
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S).

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Mukowiscydoza to genetycznie uwarunkowana choroba wynikająca z zaburzenia wydzielania gruczołów zewnątrzwydzielniczych, dotycząca głównie układów oddechowego i pokarmowego [MP 2023].

Według Międzynarodowej Klasyfikacji Statystycznej Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 mukowiscydoza należy do grupy chorób metabolicznych i oznaczona jest kodem E84 [ICD-10 2019].

2.2 Etiologia i patogeneza

Mukowiscydoza jest chorobą wywoływaną mutacją genu CFTR, kodującego białko błonowe pełniące funkcję kanału chlorkowego błony komórek nabłonkowych, a także regulujące inne kanały jonowe oraz transportujące węglowodany. Defekt tego białka lub brak jego syntezy prowadzi do upośledzenia lub zablokowania transportu jonów chloru z komórki oraz do zwiększenia absorpcji jonów sodu do komórki. Efektem tego jest zmniejszenie zawartości wody w wydzielinie gruczołów, przez co upośledzone jest oczyszczanie śluzowo-rzęskowe, a duże stężenie chlorku sodu oraz zmiana pH płynu zmniejszają aktywność peptydów przeciwbakteryjnych [Mazurek 2021].

W obrębie układu oddechowego opisane zmiany prowadzą do zwiększenia objętości wydzielanego śluzu oraz przewlekłych zakażeń bakteryjnych, a nagromadzenie DNA obumarłych neutrofilów dodatkowo zwiększa lepkość wydzieliny. Zaburzenie przepływu powietrza prowadzi do niedodmy segmentów płuca oraz powstawania rozstrzeni i torbieli. Torbiele podopłucnowe mogą wywoływać odmę. Dodatkowo w obrębie nosa i zatok przynosowych rozwija się przewlekłe zapalenie błony śluzowej z obecnością polipów [Mazurek 2021].

Efekty zwłóknienia torbielowatego w obrębie układu pokarmowego są widoczne głównie w obrębie trzustki: dochodzi do zastojów wytwarzanego soku trzustkowego i spadku jego pH, przez co aktywowane są nagromadzone enzymy proteolityczne. Prowadzi to do rozwoju stanu zapalnego i poszerzenia przewodów trzustkowych, a następnie do zwłóknienia trzustki. Następnie dochodzi do niewydolności zewnątrzwydzielniczej, a po kilkunastu latach do rozwoju cukrzycy. Mukowiscydoza prowadzi również do zmian w wątrobie, przeważnie do rozwoju ognisk stłuszczenia, lecz może dojść także do marskości żółciowej. Lepka wydzielina w jelicie cienkim może wywoływać bóle brzucha [Mazurek 2021].

U chorych mężczyzn dochodzi do zablokowania światła nasieniowodów i do zatrzymania ich rozwoju. Mutacja CFTR w obrębie gruczołów potowych powoduje ponadto zwiększenie zawartości chlorku sodu w wydzielanym pocie [Mazurek 2021].

Dotychczas zidentyfikowano blisko 2000 różnych mutacji genu CFTR, przy czym ok. 200 z nich ma charakter potencjalnie chorobotwórczy [Sands 2019]. W zależności od typu zaburzeń kodowanego białka oraz wynikających z nich efektów klinicznych wyróżnia się 6 klas mutacji. W przypadku mutacji z grup IV-VI funkcja trzustki jest przeważnie zachowana, a wystąpienie 2 mutacji z klasy I-III prowadzi do całkowitej utraty funkcji białka błonowego, a często w efekcie do niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki (klasyczna postać CF) [Sands 2019, Butnariu 2021].

Tab. 1. Klasy mutacji genu CFTR.

Klasa mutacji	Typ defektu białka i jego konsekwencje	Przykładowe mutacje	Fenotyp CF
Klasa I	Zaburzenia syntezy białka, powstawanie wadliwego białka CFTR (zaburzenia ilościowe)	G542X, R553X, 394delTT, 1717-1G>A, R1162X, W1282X	Ciężki
Klasa II	Zaburzenia dojrzewania białka (zaburzenia ilościowe)	F508del, N1303K, I507del, G85E	Ciężki
Klasa III	Zaburzenie regulacji kanału chlorkowego (zaburzenia funkcji)	G551D, S1251N, G551S, S549R, G1349D	Ciężki
Klasa IV	Zaburzenia przewodnictwa kanału chlorkowego (zaburzenia funkcji)	R117H, R334W, R347P, R1070W	Łagodny
Klasa V	Szybsza degradacja białka, zmniejszona ilość białka CFTR (zaburzenia ilościowe)	3849+10kbC>T, A455E, 3272-26A>G	Łagodny
Klasa VI	Defekt oddziaływań pomiędzy kanałami CFTR a innymi kanałami w szczytowej części błony komórkowej (zaburzenia ilościowe)	C.120del23, 1811+1.6kbA>G, Q1412X, N287Y, 432delTC, Gln1412X, 4729insA	Łagodny

Źródło: Sands 2017a, Butnariu 2021

W polskiej populacji chorych najczęstszą mutacją jest F508del, stanowiąca 62% zmutowanych alleli. Należy ona do klasy II i prowadzi do zaburzeń dojrzewania białka (Sands 2017a). Białko CFTR nie dociera na powierzchnię błony komórkowej, co skutkuje minimalizacją lub zupełnym brakiem przezbłonowego transportu jonów chloru. Co więcej, nieliczne proteiny, które dostaną się na błonę komórkową wykazują upośledzone bramkowanie kanału jonowego i zmniejszoną stabilność na powierzchni błonowej. Wobec tego u pacjentów homozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR na powierzchni błon komórkowych nie występują białka CFTR lub występują w bardzo niewielkiej ilości - w związku z czym cierpią na mukowiscydozę w postaci ciężkiej [EMA 2020b].

Mutacje genu CFTR powodujące mukowiscydozę mogą być ponadto klasyfikowane do dwóch grup, w oparciu o wielkość utraty transportu jonów chloru powodowanych przez daną mutację. Zasadniczo, całkowita lub prawie całkowita utrata transportu chlorków zależnego od CFTR określana jest mianem „minimalnej funkcji” (MF, z ang. *minimal function*; mutacje klas I-III), natomiast niecałkowita utrata tej funkcji CFTR określana jest jako „funkcja rezydualna” CFTR (mutacje klas IV i V). W programie badań klinicznych nad modulatorami CFTR stosowano nieco zmodyfikowaną klasyfikację, w tym w odniesieniu do definicji funkcji minimalnej. W zmodyfikowanej klasyfikacji wyróżniono trzy grupy mutacji: mutacje bramkowania (G, z ang. *gating*), mutacje funkcji rezydualnej (RF, z ang. *residual function*) oraz mutacje minimalne (MF, z ang. *minimal function*) [EMA 2020b].

Tab. 2. Grupy mutacji CFTR wg stopnia utraty CFTR-zależnego transportu jonów chloru - zmodyfikowana klasyfikacja stosowana w programie badań klinicznych modulatorów CFTR.

Grupa	Definicja
Mutacje bramkowania (G)	Mutacje skutkujące wytwarzaniem białka CFTR z pierwotnym defektem niskiego prawdopodobieństwa otwarcia kanału jonowego, w porównaniu do normalnego białka CFTR [porównywalne do klasy III].
Mutacje funkcji rezydualnej (RF)	Mutacje skutkujące mniejszą CFTR-zależną redukcją transportu chlorków, w porównaniu do mutacji klasy I lub MF [porównywalne do klasy IV].
Mutacje minimalnej funkcji (MF)	Mutacje, w wyniku których (1) nie dochodzi do wytworzenia białka CFTR lub (2) wytworzone białko CFTR nie odpowiada na iwakaftor lub na kombinację tezakaftor/iwakaftor w badaniu <i>in vitro</i> [porównywalne do klasy I].

Źródło: EMA 2020b

Na potrzeby niniejszej analizy przyjęto następujący, symboliczny podział pacjentów chorych na mukowiscydozę pod względem posiadanych mutacji genu CFTR:

- F/F - pacjenci homozygotyczni posiadający dwie mutacje F508del genu CFTR (najczęściej występująca w Polsce grupa chorych),
- F/MF - pacjenci heterozygotyczni posiadający mutację F508del na jednym allelu oraz mutację minimalnej funkcji na drugim,
- F/RF - pacjenci heterozygotyczni posiadający mutację F508del na jednym allelu oraz mutację funkcji rezydualnej na drugim,
- F/G - pacjenci heterozygotyczni posiadający mutację F508del na jednym allelu oraz mutację bramkowania na drugim,
- F/inne - pacjenci heterozygotyczni posiadający mutację F508del na jednym allelu oraz mutację inną niż wyżej wymienione na drugim,
- Non-F - pacjenci z mukowiscydozą, którzy posiadają inne mutacje niż F508del na poszczególnych allelach genu CFTR. Wśród pacjentów non-F można też wyróżnić chorych odpowiadających na leczenie terapią skojarzoną Kaftrio+Kalydeco, jednak ta grupa pacjentów nie stanowi przedmiotu niniejszego opracowania.

2.3 Rozpoznawanie

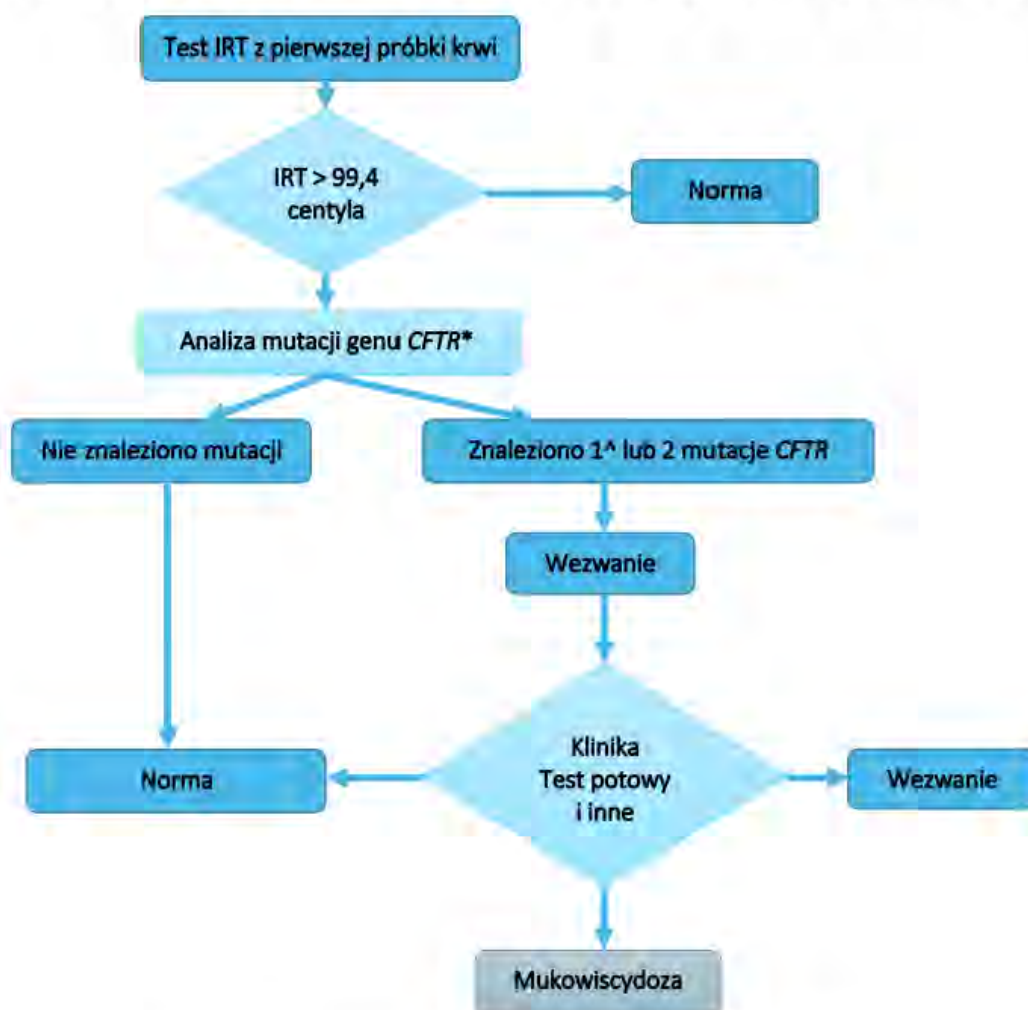
Schemat diagnostyczny mukowiscydozy obejmuje zarówno dzieci, jak i dorosłych pacjentów spełniających co najmniej jedną z trzech przesłanek:

- obecność typowych objawów klinicznych;
- występowanie mukowiscydozy u rodzeństwa i/lub rodziców;
- dodatni wynik badania przesiewowego (CF NBS, z ang. *cystic fibrosis newborn screening*), kieruje się na badanie potwierdzające dysfunkcję białka CFTR. Stosowane testy potwierdzające to test potowy, badania molekularne oraz pomiar potencjałów elektrycznych błony śluzowej nosa lub odbytu [Sands 2017a].

Badanie przesiewowe (CF NBS, z ang. *Cystic Fibrosis Newborn Screening*)

Od wprowadzenia w 2009 powszechnych badań przesiewowych w kierunku mukowiscydozy, są one podstawą rozpoznawania tej choroby w Polsce. Szacuje się, że badania przesiewowe obejmują ponad 90% noworodków. CF NBS polega na pobraniu kilku kropel krwi na specjalną bibułę filtracyjną, a następnie w laboratorium badane jest stężenie immunoreaktywnej trypsyny (IRT). Stężenie przekraczające 99,4 centyl jest wskazaniem do badania genetycznego tej samej próbki krwi w kierunku obecności mutacji CFTR. Po wykryciu zmutowanego allelu choroba jest potwierdzana w ośrodku specjalistycznym [Sands 2019].

Rys. 1. Algorytm rozpoznawania mukowiscydozy po badaniu przesiewowym.



* analiza 16 najczęstszych mutacji występujących w polskiej populacji oraz sekwencjonowanie 8 eksonów genu CFTR;

^ w przypadku znalezienia 1 mutacji przeprowadza się analizę całego genu CFTR.

Źródło: Sands 2019

Badania potwierdzające dysfunkcję CFTR

Testy potowe

Jedno z podstawowych badań potwierdzających, wykonywane zarówno u niemowląt, jak i u starszych dzieci i pacjentów dorosłych [Sands 2017a]. Badanie polega na wykazaniu podwyższonego (≥ 60 mmol/l) stężenia jonu chlorkowego w pocie w 2 pomiarach wykonanych w różnych dniach. U osób z granicznymi wartościami testu zaleca się badanie genetyczne, a u pacjentów z wartościami niższymi dalszą diagnostykę przeprowadza się jedynie w

przypadku występowania typowych objawów choroby [Mazurek 2021]. Do wykonywania testów potowych stosowane są 2 metody: ilościowa jontoforeza pilokarpinowa według Gibsona i Cooka (metoda klasyczna) oraz metoda konduktometryczna [Sands 2017a].

Badanie molekularne

Badanie ma na celu wykrycie mutacji w obu allelach (trans) genu CFTR [Sands 2017a]. Zalecane jest ono u wszystkich chorych, ma podstawowe znaczenie w przypadku nierozstrzygającego wyniku testu potowego [Mazurek 2021].

Badania pomocnicze

U chorego z mukowiscydozą wykorzystuje się również inne niż wyżej wymienione badania pomocnicze, mające na celu monitorowanie przebiegu choroby oraz diagnostykę zaostrzeń. Najczęściej wykonywane są:

- badanie rentgenowskie i tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości klatki piersiowej;
- badania czynnościowe płuc;
- badanie mikrobiologiczne płwociny lub rzadziej popłuczyn oskrzelowych;
- badania laboratoryjne: aktywność elastazy 1, tripsyna i chromotripsyna w stolcu, wydalanie tłuszczów ze stolcem, aktywność enzymów wątrobowych w surowicy, OB, CRP, liczba leukocytów w krwi, doustny test obciążenia glukozą, pulsoksymetria i gazometria krwi tętnicznej;
- badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej;
- densytometria kości;
- stężenie w surowicy witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (A, D, E, K) [Mazurek 2021].

2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

2.4.1 Obraz kliniczny

Mukowiscydoza jest schorzeniem wieloukładowym [Sands 2017a]. Najczęściej choroba w pierwszych latach nie powoduje żadnych lub tylko minimalne objawy [Sands 2019]. Zwykle pierwszym objawem jest kaszel, początkowo sporadyczny, a następnie o narastającej częstotliwości, do czego dołącza się odkasztuszanie gęstej ropnej wydzieliny (często po przebudzeniu). U części chorych w przebiegu mukowiscydozy pojawia się krwioplucie i duszność (może pojawić się sinica i palce pałeczkowate) oraz dochodzi do przedłużających

się zakażeń w obrębie układu oddechowego. W obrębie przewodów nosowych ograniczona jest drożność, objawem może być również przewlekły ropny nieżyt nosa [Mazurek 2021]. Poza układem oddechowym choroba często daje objawy związane z układem pokarmowym. Chorzy mogą się skarżyć na oddawanie obfitych, cuchnących stolców oraz na wzdęcie i ból brzucha. Okresowo może dochodzić do zatrzymania pasażu treści jelitowej. Często stwierdza się nawracające epizody ostrego zapalenia trzustki [Mazurek 2021]. Zmiany mogą pojawić się także w wątrobie, mogą to być ogniska stłuszczenia, nadciśnienie wrotne, a czasem dochodzi do marskości żółciowej wymagającej przeszczepienia [Sands 2017a, Sands 2019].

W przebiegu mukowiscydozy może dochodzić do zaburzeń odżywiania i niedożywienia. Z powodu wzrostu strat jelitowych (przez m. in. niewydolność trzustki i choroby wątroby), wzrostu wydatku energetycznego (w przebiegu choroby oskrzelowo-płucnej) oraz wzrostu strat energii zwiększa się zapotrzebowanie kaloryczne chorego. Spada jednocześnie spożycie kaloryczne z powodu braku apetytu, uwalnianych cytokin, zapalenia przetyku, jatrogennego spożycia tłuszczu, zespołu dystalnej niedrożności, a także zaburzeń psychosocjalnych [Sands 2017b]. W efekcie dochodzi do utraty masy ciała chorego [Mazurek 2021].

Inną kategorią objawów są zaburzenia związane z płodnością. U mężczyzn może dojść do niedrożności i zatrzymania rozwoju nasieniowodów, co prowadzi do niepłodności, a wiele kobiet ma problemy z zajściem w ciążę. Charakterystycznym objawem mukowiscydozy jest stony smak potu, a nadmierna utrata soli może prowadzić do zaburzeń elektrolitowych [Mazurek 2021, Sands 2017a]. Objawy w momencie rozpoznania choroby (w populacji nieobjętej badaniem przesiewowym) różnią się w zależności od wieku pacjenta. U dzieci do 2 roku życia częste są zaburzenia rozwoju, biegunka tłuszczowa i nawracające infekcje dróg oddechowych. Charakterystycznymi objawami są również niedrożność smótkowa oraz wypadanie śluzówki odbytu. Objawy ze strony układu oddechowego (nawracające zakażenia, rozstrzenia oskrzeli) i biegunka tłuszczowa występują także często w populacji dzieci od 3 do 16 roku życia. W przypadku rozpoznania mukowiscydozy u osoby dorosłej choroba ma często postać atypową, z częstym występowaniem zaburzeń w obrębie nasieniowodów, choroby oskrzelowo-płucnej, czy objawów ze strony trzustki i wątroby [Sands 2017a].

Tab. 3. Objawy mukowiscydozy w momencie rozpoznania w populacji nieobjętej badaniem przesiewowym w zależności od wieku pacjenta.

0-2 r.ż.	3-16 r.ż.	Dorośli
<ul style="list-style-type: none"> • zaburzenia rozwoju; • biegunka tłuszczowa; • nawracające zakażenia dróg oddechowych, w tym zapalenia oskrzeli/oskrzelików; • niedrożność Smótkowa; • wypadanie śluzówki odbytu; 	<ul style="list-style-type: none"> • nawracające zakażenia dróg oddechowych lub objawy astmy; 	<ul style="list-style-type: none"> • azospermia/wrodzony brak nasieniowodów; • rozstrzenia oskrzeli; • przewlekłe zapalenie zatok przynosowych; • ostre lub przewlekłe zapalenie trzustki;

0-2 r.ż.	3-16 r.ż.	Dorośli
<ul style="list-style-type: none"> • obrzęki/hipoproteinemia/zmiany skórne o typie kwashiorkor; • ostre zapalenie płuc/ropniak; • zespół utraty soli; • przedłużająca się żółtaczka noworodków; • niedobór witaminy K z objawami skazy krwotocznej. 	<ul style="list-style-type: none"> • palce pałeczkowate i idiopatyczne rozstrzenia oskrzeli; • biegunka tłuszczowa; • polipy nosa i zapalenie zatok przynosowych; • przewlekła niedrożność jelit, wgłobienie; • zapaść podczas upałów z hiponatremią; • rozpoznanie mukowiscydozy u krewnych. 	<ul style="list-style-type: none"> • alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna; • ogniskowa marskość żółciowa wątroby; • zaburzenia tolerancji glukozy; • nadciśnienie wrotne; • cholestaza/kamica żółciowa.

Źródło: Sands 2017a

Zakres fenotypów zwłóknienia wielotorbielowatego jest bardzo szeroki, a w przypadku części znanych mutacji konsekwencje kliniczne nie są do końca poznane. W zakresie fenotypów klinicznych związanych z obecnością 2 mutacji genu CFTR wchodzi trzy główne kategorie: klasyczna postać mukowiscydozy, występująca u > 90% chorych, atypowa postać mukowiscydozy (2-10% pacjentów) oraz fenotyp bez objawów klinicznych w momencie oceny [Sands 2017a].

Tab. 4. Zakres fenotypów klinicznych związanych z 2 mutacjami genu CFTR.

Postać klasyczna CF	Postać atypowa (nieklasyczna) CF	Bez objawów klinicznych w momencie oceny
Choroba oskrzelowo-płucna i zatok przynosowych z niewydolnością trzustki oraz jej żołądkowo-jelitowymi i żywieniowymi konsekwencjami, wysokie stężenie chlorków w pocie, niepłodność męska	Choroba oskrzelowo-płucna i zatok przynosowych oraz niepłodność męska z prawidłowymi wynikami testów potowych	Z dodatnim wynikiem testu potowego

J.w., ale z wydolną trzustką	Ciężkie zapalenie zatok przynosowych oraz wrodzony obustronny brak nasieniowodów	Z prawidłowym lub granicznym wynikiem testu potowego
	Izolowana niepłodność mężczyzn	
	Nawracające idiopatyczne zapalenie trzustki	
	Alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna	
	Stwardniające zapalenie dróg żółciowych	
	Zespół utraty soli	

Źródło: Sands 2017a

Wyróżnia się także choroby zależne od CFTR, w których występuje zaburzenie funkcji białka CFTR, lecz chorzy nie spełniają kryteriów rozpoznania klasycznej ani atypowej postaci mukowiscydozy. U takich pacjentów często występują jedynie pojedyncze objawy kliniczne. U części chorych rozpoznaje się CFSPID (Screened Positive Patients with Hypertrypsinogenemia and an Inconclusive Diagnosis), zwany inaczej zespołem metabolicznym zależnym od CFTR (CRMS, z ang. *CFTR-related metabolic syndrome*). Są to pacjenci, u których test przesiewowy był dodatni, w badaniu genetycznym zidentyfikowano 2 mutacje genu CFTR, w tym jedną niesklasyfikowaną jako powodującą chorobę lub 1 mutację CFTR, a wyniki testów potowych są niediagnostyczne. Chorzy ci nie spełniają kryteriów rozpoznania zwłóknienia wielotorbielowatego, lecz muszą pozostawać pod obserwacją ośrodka leczenia mukowiscydozy [Sands 2017a].

2.4.2 Przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Mukowiscydoza jest chorobą przewlekłą i śmiertelną [Sands 2019]. Najczęściej objawia się ona we wczesnym dzieciństwie, a późniejsze manifestacje choroby typowo wiążą się z mniej nasilonymi lub nietypowymi objawami. W przebiegu mukowiscydozy dochodzi do stopniowego niszczenia oskrzeli wraz z zajęciem mięszu płuc. Zmiany te prowadzą do niewydolności oddechowej i zgonu [Mazurek 2021].

W przebiegu choroby dochodzi do okresowych zaostrzeń. Pogarsza się wtedy stan ogólny pacjenta, nasila się kaszel, duszność oraz zwiększa ilość lub zmienia charakter odkrztuszonej wydzieliny. Niekiedy pojawia się gorączka. Czasami zaostrzenie mukowiscydozy objawia się krwiopluciem, utratą łaknienia, utratą masy ciała lub pogorszeniem wyników badań laboratoryjnych i radiologicznych [Mazurek 2021]. W dalszych etapach choroby dochodzi do rozwoju powikłań, które możemy podzielić na obejmujące układ oddechowy oraz pozapłucne.

Tab. 5. Powikłania mukowiscydozy.

Powikłania ze strony układu oddechowego	Powikłania pozapłucne
<ul style="list-style-type: none"> • Niedodma; • odma opłucnowa; • krwioplucie; • alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna; • nadciśnienie płucne. 	<ul style="list-style-type: none"> • przerost i przeciążenie prawej komory serca; • cukrzyca, kamica lub zapalenie dróg żółciowych; • stłuszczenie wątroby; • marskość wątroby; • nadciśnienie wrotne; • ostre zapalenie trzustki; • zespół zaburzeń drożności końcowego odcinka jelita cienkiego; • refluks żołądkowo-przetykowy; • osteoartropatia przerostowa; • osteopenia lub osteoporoza; • niepłodność; • zaburzenia czynności nerek.

Źródło: Mazurek 2021

Wśród znanych czynników zwiększających ryzyko zgonu u chorych na mukowiscydozę wymienia się niższy odsetek wartości należnej FEV₁, zakażenie *Burkholderia cepacia*, płeć żeńska, większą liczbę zaostrzeń płucnych i gorszy stan odżywienia [Corriveau 2018]. Pomimo postępów w terapii mukowiscydozy pozostaje ona chorobą śmiertelną. W Polsce mediana wieku chorych na mukowiscydozę w momencie zgonu wynosi blisko 24 lata, a w 2016 roku 40% zgonów wystąpiło wśród pacjentów poniżej 18 roku życia. Na przestrzeni lat dokonał się w Polsce znaczny postęp w zakresie opieki nad chorymi: w 2000 r. mediana wieku w momencie zgonu wynosiła zaledwie 16 lat, a 55% pacjentów umierało przed 18 rokiem życia. Mimo to obecne wskaźniki zgonów wciąż znacząco odbiegają od analogicznych wartości w krajach wysokorozwiniętych. Posługując się wartościami bezwzględnymi, rocznie umiera w Polsce ok. 20 osób chorych na mukowiscydozę (dane z lat 2000-2016), z czego 30-40% nie ma ukończonych 18 lat [Sands 2019]. Ten niekorzystny wskaźnik w ostatnim okresie uległ poprawie za zasługą wprowadzenia programu leczenia mukowiscydozy lekami działającymi na jej przyczynę. Zgodnie z danymi z polskiej części Europejskiego Rejestru Mukowiscydozy w 2022 roku zmarło tylko 10 chorych [dane dostarczone przez Wnioskodawcę].

2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą

Mukowiscydoza należy do chorób rzadkich, a częstość jej występowania zależy od populacji i regionu. Przyjmuje się, że rasa kaukaska charakteryzuje się największą częstością występowania zwłóknienia wielotorbielowatego [Scotet 2020].

Zapadalność

Na podstawie danych z programu badań przesiewowych noworodków obliczono, że częstość urodzeń dzieci chorych na mukowiscydozę wynosi około 1:5750 urodzeń, co przekłada się na 70-80 nowych rozpoznań CF rocznie [Sands 2019]. Zgodnie z danymi IMID (Instytut Matki i Dziecka) pozyskanymi przez wnioskodawcę, w latach 2017 - 2021 w wyniku badań przesiewowych w kierunku mukowiscydozy chorobę wykryto u 265 dzieci. Mutację F508del genu CFTR na co najmniej jednym allelu wykryto u 226 dzieci z czego 121 przypadków stanowiły homozygoty F508del.

Rozkład w poszczególnych latach:

- 2017 r - 55 dzieci chorych na mukowiscydozę, 44 dzieci z mutacją F508del na co najmniej jednym allelu w tym 24 chorych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR;
- 2018 r - 60 dzieci chorych na mukowiscydozę, 43 dzieci z mutacją F508del na co najmniej jednym allelu w tym 19 chorych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR;
- 2019 r - 59 dzieci chorych na mukowiscydozę, 53 dzieci z mutacją F508del na co najmniej jednym allelu w tym 30 chorych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR;
- 2020 r - 50 dzieci chorych na mukowiscydozę, 47 dzieci z mutacją F508del na co najmniej jednym allelu w tym 26 chorych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR;
- 2021 r - 41 dzieci chorych na mukowiscydozę, 39 dzieci z mutacją F508del na co najmniej jednym allelu w tym 22 chorych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR.

Biorąc pod uwagę liczbę nowych urodzeń w latach 2017-2021, zapadalność na mukowiscydozę wśród noworodków jest nieco niższa od tej raportowanej w publikacji Sands 2019 i wynosi średnio 0,014% (od 0,012% do 0,016%).

Chorobowość

Polski Rejestr Mukowiscydozy prowadzony był do 2012 r. i obejmował ok. 1552 żyjących chorych (z czego 34,5% stanowili dorośli). Z kolei w 2015 r. przeprowadzono badanie ankietowe w ramach „Audytu ośrodków leczenia mukowiscydozy”, na podstawie którego liczbę chorych w Polsce oszacowano na blisko 2000. Jak jednak wskazują autorzy cytowanego źródła oszacowanie to obciążone jest znaczącą niepewnością, z uwagi na niepełny udział ankietowanych ośrodków, jak i możliwość wykazywania tych samych pacjentów przez więcej niż jeden ośrodek. W toku prac prowadzonych na początku 2019 r. w Ministerstwie Zdrowia oszacowano, że w latach 2010-2017 na mukowiscydozę cierpiało w Polsce 2,8-3,6 tys. osób [Sands 2019]. Z kolei na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia z lat 2000-2018 liczbę chorych na mukowiscydozę w Polsce oszacowano na ok. 2400; jak jednak zaznaczono,

liczba ta jest jedynie oszacowaniem, obciążonym niepewnością, z uwagi na brak krajowego rejestru [Rachel 2020, Sands 2019]. W dostępnym na stronie ezdrowie opracowaniu NFZ (<https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/zestawienia/pacjenci-mukowiscydoza>) w latach 2018-2023 liczba pacjentów, którym w danym roku udzielono co najmniej 1 świadczenia z rozpoznaniem głównym E84 wynosiła od 2 641 do 2 887, a liczba pacjentów, którym udzielono świadczenia w AOS (ambulatoryjna opieka specjalistyczna) lub LS (lecznictwo szpitalne) od 2 335 do 2 593. Dane są znacznie wyższe od cytowanych poniżej danych europejskiego rejestru prowadzonego przez Europejskie Towarzystwo Mukowiscydozy. Ekspert kliniczny poproszony przez wnioskodawcę o komentarz do tych danych wskazał, że: „*większa ilość pacjentów z danych NFZ niż Rejestru wynika z nadawania numeru E84 także wizytom pacjentów z mutacjami o tzw. niepełnej penetracji, czyli mutacjami w obrębie genu CFTR wykrywanymi w skryningu noworodków, a nie dających objawów chorobowych. Tacy pacjenci są pod obserwacją ośrodków mukowiscydozy i podlegają regularnej ocenie stanu klinicznego z użyciem metod diagnostycznych stosowanych u chorych. U części noworodków wyklucza się nawet mukowiscydozę, ale raportuje ich z numerem E84.*”

Obecnie polskie ośrodki zajmujące się opieką nad chorymi na mukowiscydozę raportują pacjentów do europejskiego rejestru prowadzonego przez Europejskie Towarzystwo Mukowiscydozy (ang. ECFS Patient Registry). Najbardziej aktualny z dostępnych, corocznie publikowanych raportów z tego rejestru zawiera szacunkowe liczby chorych na mukowiscydozę w 2021 roku. Przy szacowanym pokryciu populacji na 84%, liczbę zarejestrowanych chorych na CF w Polsce określono na 1 430 osób (pacjenci zarejestrowani i nie utraceni z obserwacji), z czego 1 313 odbyło w tym roku co najmniej jedną wizytę w ośrodku. Ponad 64,6% (N = 915) polskich chorych żyjących w 2021 stanowiły dzieci, a niespełna 35,4% (N = 502) - osoby dorosłe; średnią wieku chorych oszacowano na 15,6 lata, najstarszy żyjący pacjent miał 61,5 lat [Adamoli 2023]. Mając na uwadze powyższe dane, można szacować, że liczba pacjentów z mukowiscydozą wynosi około 1700 pacjentów. Zgodnie z najbardziej aktualnymi, opublikowanymi danymi z rejestru europejskiego, wśród chorych na mukowiscydozę w Polsce w 2021 r., genotypowanie miało wykonane 99,99% chorych, w tym u 94,7% oznaczone zostały mutacje na obu allelach genu CFTR. Ponad 85% chorych posiadało co najmniej jedną mutację F508del, a homozygoty F508del stanowiły ok. 42% polskiej populacji chorych. Według nieopublikowanych danych z rejestru Europejskiego Towarzystwa Mukowiscydozy, dostarczonych przez Wnioskodawcę, liczba pacjentów ujętych w rejestrze na koniec 2022 roku wynosiła **1633**, a rozkład poszczególnych fenotypów mukowiscydozy wyglądał następująco:

Tab. 6. Rozkład populacji chorych na mukowiscydozę na koniec 2022 r.

Wiek	Kategoria mutacji					
	F/F	F/MF	F/RF	F/G	F/inne	non-F

0 do <12m	0%	0%	0%	0%	0%	0%
1 do <2	2%	2%	1%	0%	3%	2%
2 do <6	11%	14%	15%	33%	14%	14%
6 do <12	20%	21%	27%	0%	26%	24%
12+	67%	64%	57%	67%	57%	60%

W rejestrze ECFS w 2021 roku znajdowało się 1430 pacjentów a pokrycie rejestru szacowano na 84%. Oznacza to, że szacunkowa liczba pacjentów z mukowiscydozą w 2021 roku wynosiła 1703. Prognozę liczby pacjentów przygotowano w oparciu szacunek nowych urodzeń oraz zgonów w kolejnych latach. Szacunek nowych urodzeń oparto o nieopublikowane dane IMID (Instytut Matki i Dziecka) dotyczące liczby noworodków z rozpoznaniem mukowiscydozy w latach 2017-2021, które nałożono na liczbę nowych urodzeń (dane GUS) (program przesiewowego badania noworodków) uzyskując średnią zapadalność na poziomie 0,014% (od 0,012% do 0,016%). Dane te nałożono na liczbę nowych urodzeń w latach 2022-2023 i prognozę nowych urodzeń w latach 2024-2026. Roczny wskaźnik zgonów w badanej populacji przyjęto na poziomie 0,60% na podstawie danych z rejestru krajowego (niepublikowane dane pozyskane od Wnioskodawcy) w który zaraportowano 10 zgonów w populacji 1633 pacjentów. Tym samym prognozowana liczebność populacji pacjentów z mukowiscydozą wyniosła 1829 (od 1807 do 1847) i 1860 (od 1832 do 1881) odpowiednio w 2025 i 2026 roku.

Umieralność i śmiertelność

W latach 2000-2016 liczba zgonów z powodu mukowiscydozy wynosiła 15-26 rocznie (bez widocznego trendu na przestrzeni lat), co w odniesieniu do liczby faktycznych zachorowań wydaje się być wartością zaniżoną [Sands 2019]. Długość życia pacjentów jest w Polsce o ok. 10-15 lat krótsza w porównaniu ze średnią krajów wysokorozwiniętych, co przekłada się na niższy odsetek osób dorosłych wśród całej populacji chorych (wielu pacjentów umiera przed osiągnięciem pełnoletności) [Sands 2019].

Tab. 7. Odsetek osób dorosłych wśród chorych ze zwłóknieniem wielotorbielowatym w Polsce i wybranych krajach wysoko rozwiniętych.

Kraj	Odsetek chorych dorosłych	
	Sands 2019	ECFS 2022
Polska	34,5%	35,4%
Francja	47%	62,2%
Irlandia	54%	60,5%
Belgia	46%	65,6%
Słowacja	46%	57,7%
Kanada	59%	-
Australia	47%	-

Niemcy	56%
USA	47%

Źródło: Sands 2019, ECFS 2022

Tab. 8. Liczba zgonów z powodu mukowiscydozy w Polsce w latach 2000-2016.

Rok	Liczba zgonów
2000	22
2001	21
2002	16
2003	15
2004	15
2005	23
2006	22
2007	15
2008	16
2009	15
2010	17
2011	20
2012	17
2013	26
2014	24
2015	21
2016	20

Źródło: Sands 2019

Badanie przeprowadzone w oparciu o dane NFZ z lat 2000-2018, nie wykazało spadku całkowitej śmiertelności chorych w Polsce w analizowanym przedziale czasowym [Rachel 2020]. Natomiast dane z polskiej części Europejskiego Rejestru Mukowiscydozy wskazują, że w 2022 roku zmarło tylko 10 pacjentów z mukowiscydozą [dane dostarczone przez Wnioskodawcę].

2.6 Aktualne postępowanie medyczne

Od marca 2022 roku drastycznej zmianie uległ sposób postępowania u znaczącej grupy pacjentów z mukowiscydozą z uwagi na objęcie refundacją w Polsce leków z grupy modulatorów genu CFTRm. Obecnie wszyscy chorzy, którzy spełniają kryteria kwalifikacji do programu B.112 „Leczenie chorych na mukowiscydozę” mogą korzystać z refundowanych terapii: Lumakaftor/iwakaftor, tezakaftor/iwakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem,

elaksakaftor /tezakaftor /iwakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem lub iwakaftor w monoterapii w zależności od grupy wiekowej oraz posiadanej mutacji genu CFTR. Jednak w dalszym ciągu pozostaje grupa chorych, głównie dzieci poniżej 12 r.ż. oraz pacjentów z mutacjami nieobjętymi dotychczas leczeniem, którzy są zmuszeni korzystać wyłącznie z leczenia objawowego mukowiscydozy.

Modulatory - grupa leków poprawiających czynność białka CFTR:

1) tzw. potencjatory (zwiększają transport jonów chlorkowych przez białko CFTR) - iwakaftor (Kalydeco) przeznaczony dla chorych z ≥ 1 mutacją klasy III oraz innych, tzw. mutacji bramkujących) oraz chorych z mutacją R117H (p.Arg117His, c.350G>A; klasa IV), ale efekt kliniczny jest u nich mniejszy i zmienny. Iwakaftor w monoterapii jest dostępny w Polsce w ramach programu lekowego dla chorych powyżej 12 miesiąca życia, którzy mają w ≥ 1 allelu genu *CFTR* mutację bramkującą (klasy III): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N lub S549R.

2) tzw. korektory (wpływają na strukturę przestrzenną białka CFTR, co usprawnia jego transport wewnątrz komórek i zwiększa liczbę jego cząstek w błonie komórkowej). W Polsce dostępne w ramach programu lekowego są:

a) lumakaftor razem z iwakaftorem (Orkambi) dla homozygot F508del od 2 do 6 roku życia;

b) tezakaftor w połączeniu z iwakaftorem (Symkevi) stosuje się u homozygot F508del i heterozygot posiadających allel F508del i jedną z 14 innych mutacji genu *CFTR*. (P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G lub 3849+10kbC→T) od 6 roku życia;

c) terapia trójlekowa - elaksakaftor (korektor nowej generacji) z tezakaftorem i iwakaftorem (Kaftrio) dla chorych homozygot F508del oraz heterozygot z 1 allelem F508del oraz mutacją o minimalnej czynności genu *CFTR* (G542X, W1282X, R553X, R1162X, 621+1G→T, 1717-1G→A, 1898+1G→A, 3659delC, 394delTT, CFTRdele2,3, N1303K, I507del, G85E, R347P lub R560T; wskazania w ramach programu lekowego są węższe niż w ChPL) od 12 roku życia [MP 2023].

Pozostali pacjenci nie są objęci leczeniem w programie lekowym i ich terapia opiera się jedynie na leczeniu przewlekłym.

Leczenie przewlekłe

Oczyszczanie dróg oddechowych: u wszystkich chorych konieczna jest systematyczna fizjoterapia kilka razy dziennie (drenaż ułożeniowy wspomagany oklepywaniem lub wibracją klatki piersiowej, techniki efektywnego kaszlu i prosty sprzęt pomocniczy [np. Flutter, Acapella, maska PEP]), płukanie nosa roztworem NaCl [MP 2023].

Leczenie żywieniowe: u chorych z niedoczynnością zewnątrzwydzielniczą trzustki dieta bogatobiałkowa, bogatotłuszczowa (35-40% kalorii z tłuszczów) i wysokokaloryczna (110-

200% normalnego zapotrzebowania), uzupełniona preparatami enzymatycznymi i witaminami (zwłaszcza rozpuszczalnymi w tłuszczach), w razie potrzeby doustne suplementy odżywcze, rzadziej żywienie przez zgłębnik nosowo-żołądkowy lub gastrostomię przezierną [MP 2023].

Leki mukolityczne: dornaza alfa (Pulmozyme) 2,5 mg 1 × dz. w inhalacji (na ≥30 min przed drenażem oskrzeli), inhalacje hipertonicznego (zwykle 3-7%) roztworu NaCl (3-5 ml; przed inhalacją konieczne podanie β₂-mimetyku wziewnie), ew. mannitol drobnocząsteczkowy (inhalacja suchego proszku) [MP 2023].

Suplementacja enzymów trzustkowych: do każdego posiłku w dawce dobranej indywidualnie; u dorosłych dawka początkowa to 500 j. lipazy/kg mc. na posiłek (przy przekąskach 250 j.) i w razie potrzeby dodatkowo po 150-250 j./kg na posiłek do maks. 2500 j./kg na posiłek (nie więcej niż 10 000-12 000 j./kg/d) [MP 2023].

Suplementacja witamin rozpuszczalnych w tłuszczach: A i D (800-2000 IU/d) w postaci preparatów wielowitaminowych (dawki powinny być korygowane na podstawie stężeń witamin w surowicy), K u chorych z zaburzeniami czynności wątroby, zwłaszcza w razie krwawienia (też krwiopłucia) lub w celu skorygowania zbyt długiego czasu protrombinowego [MP 2023].

Antybiotykoterapia

1) antybiotyki wziewne - u chorych z przewlekłym zakażeniem *P. aeruginosa* tobramycyna (300 mg 2 × dz. w inhalacji, 28-dniowe cykle leczenia oddzielone 28-dniowymi przerwami w przyjmowaniu leku), lewofloksacyna (240 mg 2 × dz., sekwencyjnie), aztreonam lizynowy(i) (75 mg 3 × dz., sekwencyjnie), ew. kolistyna (1 mln IU 2 × dz. lub 1 662 500 IU 2 × dz., stale lub sekwencyjnie [w Polsce zarejestrowane są tylko preparaty zawierające kolistymetat sodu]); preferowane używanie nebulizatorów siateczkowych. W zaawansowanych stadiach choroby sugeruje się naprzemienne podawanie różnych antybiotyków wziewnych. Przed inhalacją antybiotyku β₂-mimetyk wziewnie [MP 2023].

2) antybiotyki doustne - u chorych z zaawansowanymi zmianami w płucach lub częstymi zaostrzeniami, zwłaszcza zakażonych *P. aeruginosa*: przewlekle azytromycyna 250 albo 500 mg/d (chorzy o masie ciała ≥36 kg) 3 ×/tydz. Przed rozpoczęciem przewlekłego leczenia makrolidem, a następnie co 6 mies., wskazane jest badanie płwociny w celu wykluczenia zakażenia prątkami niegruźliczymi (ryzyko rozwoju oporności) [MP 2023].

Leki rozkurczające oskrzela: do rozważenia u chorych z poprawą w badaniach czynnościowych oraz przed inhalacją mukolityku, fizjoterapią lub wysiłkiem fizycznym [MP 2023].

Leczenie przeciwwzapalne:

1) GKS wziewne - tylko u wybranych chorych z astmą lub alergiczną aspergilozą oskrzelowo-płucną, nie do rutynowego stosowania

2) ibuprofen - do rozważenia u chorych w wieku 6-17 lat (w dużych dawkach, zapewniających stężenie w surowicy 50-100 µg/ml) [MP 2023].

Leki przeciwfibrynolityczne (etamsylat, kwas aminokapronowy(i) lub kwas traneksamowy): w razie krwioplucia (podczas hospitalizacji lub ambulatoryjnie) [MP 2023].

Tlenoterapia: zasady jak w POChP; u wybranych chorych także nieinwazyjne wspomaganie wentylacji [MP 2023].

Szczepienia ochronne: wszystkie szczepienia jak w populacji ogólnej, szczególnie przeciwko krztuścowi i odrze. Chorzy ze zmianami wątrobowymi powinni otrzymać pełne szczepienie przeciwko WZW typu A i B. Wszyscy chorzy powinni być co roku szczepieni przeciwko grypie [MP 2023].

Leczenie zaostrzeń

Leczenie zaostrzeń polega na intensyfikacji fizjoterapii i wdrożeniu antybiotykoterapii najczęściej w postaci dożyłnej przez 14-21 dni [MP 2023].

W ciężkim zaostrzeniu, zwłaszcza u chorych z silną, nieodpowiadającą na leczenie obturacją drobnych oskrzeli oraz u chorych z alergiczną aspergilozą oskrzelowo-płucną wskazane jest krótkotrwałe stosowanie GKS ogólnoustrojowo [MP 2023].

Wentylacja mechaniczna (zwykle nieinwazyjna): uzasadniona w ostrej niewydolności oddechowej, rozwijającej się u chorych w dobrym stanie i spowodowanej odwracalną przyczyną lub oczekujących na przeszczepienie płuc [MP 2023].

Zatrzymanie pasażu treści jelitowej: konieczne podanie p.o. 1-2 l roztworu wieloelektrolitowego i środki zmiękczające masy kałowe lub wykonanie wlewu doodbytniczego. Rzadko jest konieczna kolonoskopia lub interwencja chirurgiczna [MP 2023].

Leczenie operacyjne

U pacjentów z mukowiscydozą, u których występują nasilone objawy ze strony zatok przynosowych lub masywne krwawienia do dróg oddechowych może być konieczne wdrożenie leczenia operacyjnego, np. korekta ujść zatok czy embolizacja tętnic oskrzelowych, odpowiednio [MP 2023].

Również wystąpienie marskości ograniczonej części płuca z ciężkimi zaostrzeniami lub krwiopluciem, bądź odma nawrotowa lub przetoka oskrzelowo-opłucnowa oporna na leczenie drenażem wskazują na konieczność rozważenia leczenia operacyjnego [MP 2023].

W skrajnych przypadkach, w których dochodzi do zaawansowanej niewydolności oddechowej lub marskości wątroby z nadciśnieniem wrotnym, konieczne może być przeszczepienie narządu [MP 2023].

2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 13.02.2024 r. Przeszukano strony towarzystw naukowych i agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. Zidentyfikowano dokumenty wytycznych praktyki klinicznej następujących organizacji:

- Polskie Towarzystwo Mukowiscydozy 2019 r.;
- KOMPAS 2017 r.;
- European Cystic Fibrosis Society 2022 r.;
- Cystic Fibrosis Canada 2022 r.;
- Cystic Fibrosis Foundation 2018 r.;
- The National Institute for Health and Care Excellence 2017 r.;
- Royal Brompton Hospital 2023 r.

W Tab. 9 zestawiono najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych.

Tab. 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTM 2019 (Polska)	Obecnie dostępne w Polsce leczenie farmakologiczne chorych na mukowiscydozę ma charakter wyłącznie objawowy. Według danych z Rejestru Mukowiscydozy, obejmuje ono przede wszystkim terapię inhalacyjną układu oddechowego (w tym leki mukolityczne i rozrzedzające wydzielinę oraz antybiotyki), suplementację enzymów trzustkowych, doraźne leki rozszerzające oskrzela, leki przeciwzapalne, a także suplementację witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, probiotyki, dietę hiperkaloryczną. (Uwaga: PTM pracuje nad nowymi wytycznymi - planowane wydanie w 2024 roku).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
KOMPAS 2017 (Polska)	<p>Mukowiscydoza jako choroba złożona, wieloukładowa wymaga zaangażowania szerokiego grona specjalistów w diagnostykę i leczenie powikłań oraz chorób towarzyszących. Obserwowana na przestrzeni ostatnich lat znacząca poprawa czasu przeżycia pacjentów z CF jest wynikiem coraz skuteczniejszego leczenia. Zgodnie z najnowszymi standardami ECFS, powinni oni pozostawać pod opieką zespołu wielodyscyplinarnego w specjalistycznym ośrodku mukowiscydozy. Jest to obowiązujący model postępowania z chorymi na CF. Tylko taka opieka zapewnia lepsze wyniki leczenia w postaci poprawy stanu klinicznego i funkcji płuc w porównaniu z chorymi, którzy nie są nią objęci. W ostatnich latach dąży się do indywidualizacji leczenia, by zapobiec progresji, a nawet zmienić przebieg choroby. Postępowanie z pacjentem musi być wielospecjalistyczne, kompleksowe i powinno obejmować:</p> <ul style="list-style-type: none"> • profilaktykę i leczenie choroby oskrzelowo-płucnej, • leczenie żywieniowe i terapię zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki • leczenie zmian zlokalizowanych w zatokach przynosowych, • leczenie chorób towarzyszących i powikłań CF. <p>Obecne strategie postępowania z chorym na CF mają na celu wydłużenie czasu przeżycia i poprawę jakości życia. Obejmują one wczesne rozpoznanie, intensywne wsparcie żywieniowe, poprawę klirensu śluzowo-rzęskowego i ewakuacji wydzieliny, wczesne rozpoczęcie terapii przeciwwzapalnej i przeciwbakteryjnej, leczenie zaostrzeń zmian oskrzelowo-płucnych, wczesne rozpoznawanie i leczenie powikłań, a także postępowanie zapobiegające zakażeniom krzyżowym.</p>
ECFS 2022 (Europa)	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z mukowiscydozą od szóstego roku życia z jednym lub dwoma wariantami F508del, powinni być leczeni terapią potrójną eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor; • U pacjentów z mukowiscydozą i co najmniej jedną mutacją inną niż F508del należy rozważyć terapię mono (iwakaftor), podwójną (tezakaftor/iwakaftor) lub potrójną terapię modulatorem CFTR (eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor). • Dzieciom chorym na mukowiscydozę z kwalifikującymi się wariantami genu CFTR należy zaproponować leczenie iwakaftorem od 4 miesiąca życia. • Dzieciom w wieku 2-5 lat chorym na mukowiscydozę, homozygotycznym pod względem wariantu F508del, należy zaproponować leczenie terapią podwójnym modulatorem (lumakaftor/iwakaftor).
CFC 2022 (Kanada)	<ul style="list-style-type: none"> • Iwakaftor jest wskazany do stosowania u pacjentów z mutacją bramkowania¹ powyżej 12 miesięcy oraz z mutacją R117H powyżej 18 roku życia. • Lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem jest wskazany do stosowania u pacjentów homozygotycznych pod względem wariantu F508del powyżej 2 roku życia.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Tezakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem jest wskazany do stosowania u pacjentów homozygotycznych pod względem wariantu F508del oraz heterozygotycznych pod względem wariantu F508del z mutacją funkcji rezydualnej² powyżej 12 roku życia. • Elekskaftor, tezakaftor i iwakaftor jest wskazany do stosowania u pacjentów, którzy mają co najmniej jedną kopię wariantu F508del CFTR i inny wariant CFTR na przeciwległym allelu powyżej 12 roku życia. <p>¹ G551D, G178R, S1255P, G1244E, G551S, S549N, G1349D, S1251N, S549R; ² P67L, A455E, R1070W, D110H, D579G, D1152H, R117C, 711+3A→G, 2789+5G→A, L206W, S945L, 3272-26A→G, R352Q, S977F, 3849+10kbC→T.</p>
CFF 2018 (Świat)	<ul style="list-style-type: none"> • Iwakaftor w monoterapii jest warunkowo rekomendowany u chorych na CF z mutacjami bramkującymi innymi niż G551D lub R117H w wieku co najmniej 6 lat z ppFEV₁ <40, 40-90 i >90. • W przypadku chorych z mutacją bramkującą R117H iwakaftor w monoterapii jest warunkowo rekomendowany dla dzieci i młodzieży w wieku 6-17 lat z ppFEV₁ <40 lub 40-90 oraz u pacjentów dorosłych bez względu na wartość ppFEV₁. • U chorych w wieku co najmniej 6 do 11 lat o genotypie F508del/F508del leczenie LUM/IVA jest warunkowo rekomendowane u pacjentów z ppFEV₁ <40, 40-90 i >90. W przypadku pacjentów w wieku co najmniej 12 lat terapia LUM/IVA jest silnie rekomendowana u chorych z ppFEV₁ <40 i 40-90 oraz rekomendowane warunkowo u chorych z ppFEV₁ >90.
NICE 2017 (Wielka Brytania)	<ul style="list-style-type: none"> • NICE nie zaleca stosowania lumakaftoru i iwakaftoru, z uwagi na niespełnienie kryterium efektywności kosztów. Jednocześnie jednak terapia ta jest (pomimo negatywnej rekomendacji NICE) refundowana przez NHS England.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>RBH 2023 (Wielka Brytania)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Iwakaftor jest zatwierdzony od 4. miesiąca życia (ostatnio zakończone badania dla dzieci w wieku 1-4 miesięcy) u dzieci z jedną lub większą liczbą mutacji bramkujących (G551D, G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P, G1349D); NHS England rozszerzyła listę dostępnych środków finansowych w oparciu o zatwierdzenie przez FDA szeregu mutacji wrażliwych na badania laboratoryjne. Badania potwierdziły skromniejszą skuteczność u dorosłych (ale nie u dzieci) z mutacją R117H klasy 4 (przewodnictwo), a obecnie do leczenia kwalifikują się dorośli i dzieci po okresie dojrzewania (zasadniczo w wieku 14 lat i starsze) z R117H. Jednakże dotyczy to tylko osób z chorobą CF i objawami nieprawidłowej funkcji CFTR, klinicznej lub fizjologicznej (zwykle 5T); nie rozpoczynalibyśmy leczenia u pacjentów z CFSPID, zwykle 7T, chyba że istniałyby wątpliwości kliniczne (dyskusja konsultantów); dotyczy to również tej samej grupy pacjentów z F508del na innym allelu, gdy rozważa się Kaftrio. Ponieważ większość tych pacjentów będzie miała F508del na innym allelu, a badania wykazały dodatkowe korzyści ze stosowania korektorów w tej grupie, większości dzieci w wieku powyżej 6 lat będzie teraz przepisywany lek Kaftrio zamiast iwakaftoru. Jednakże w przypadku osób z mutacją bramkującą bez F508del, ale u których drugi allel nadal kwalifikuje się do leczenia produktem Kaftrio, zmiana nie następuje automatycznie, jeśli dobrze sobie radzą przy niskim poziomie chlorków w pocie, ponieważ profil działań niepożądanych leku Kaftrio jest większy niż w przypadku samego iwakaftoru. Lumakaftor /iwakaftor w badaniach klinicznych miał mniejszą poprawę niż w przypadku iwakaftoru (2-3% FEV1), ale wpływ na częstość zaostrzeń ze strony płuc był silniejszy. Obecnie jest dostępny dla dzieci w wieku 1 roku i starszych, które są homozygotami F508del. W praktyce stosuje się go u dzieci w wieku 1-5 lat, gdyż osoby powyżej 6. roku życia mogą otrzymywać Kaftrio, który jest bardziej skuteczny. U starszych pacjentów ucisk w klatce piersiowej był stosunkowo częstym wczesnym działaniem niepożądanym; wydaje się to mniejszym problemem u młodszych dzieci z chorobą we wcześniejszym stadium. Tezakaftor /iwakaftor wykazał podobną skuteczność jak Orkambi, ale poprawił tolerancję w mniejszej liczbie interakcji lekowych. Jest dopuszczony do stosowania u osób w wieku od 6 lat, które są homozygotami F508del lub mają szereg mutacji resztkowych. Jednym z nich jest D1152H, który jest powszechny w kohorcie CFSPID, w której nie wskazano modulatorów.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Badania fazy 3 eleksakaftoru/tezakaftoru/iwakaftoru z udziałem osób w wieku powyżej 12 lat opublikowane w listopadzie 2019 r. oraz późniejsze badania u dzieci w wieku 6-11 lat uzasadniły rozszerzenie licencji. Wyniki były bardzo pozytywne (lepszy efekt niż wpływ iwakaftoru w przypadku mutacji bramkujących) z zachowaniem bezpieczeństwa terapii. <p>Kwalifikująca się populacja (na podstawie licencji EMA oraz grupa, której dostęp został przyznany przez NHS England zgodnie z zatwierdzeniem FDA):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Każdy pacjent z co najmniej jedną mutacją F508del; • Pacjenci bez mutacji F508del, posiadający co najmniej jedną z szeregu innych mutacji. <p>Wszystkie dzieci w wieku powyżej 6 lat stosujące Orkambi, powinny rozpocząć terapię Kaftrio. Dzieci z mutacjami kwalifikującymi się do stosowania Kaftrio, które otrzymują iwakaftor prawdopodobnie odniosą korzyści ze stosowania terapii trójlekowej.</p>

Analizując cytowane wyżej rekomendacje należy mieć na uwadze, że brak odniesienia do wnioskowanej terapii trójskładnikowej eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem w większości rekomendacji wynika z późniejszej daty pierwszej rejestracji wspomnianej terapii w USA (Trikafta - październik 2019 r.) oraz Unii Europejskiej (Kaftrio - sierpień 2020) od daty opracowania omówionych zaleceń.

Według wytycznych RBH 2023 wyniki badań III fazy potwierdzają skuteczność leku, a terapia lekiem Kaftrio w skojarzeniu z Kalydeco jest objęta refundacją NHS England w leczeniu pacjentów w wieku co najmniej 2 lat homozygotycznych pod względem mutacji F508del (F/F) lub heterozygotycznych pod względem F508del i jakiegokolwiek innej mutacji (F/x).

Ministerstwo Zdrowia Kanady zatwierdziło eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem do stosowania u pacjentów powyżej 12 roku życia, którzy mają co najmniej jedną kopię wariantu F508del genu CFTR i inny wariant CFTR na przeciwległym allelu.

2.8 Wybór populacji docelowej

W chwili obecnej modulatory genu CFTR w Polsce dostępne są jedynie w ograniczonej populacji pacjentów pediatrycznych. Pacjenci w wieku 2-5 lat mają dostęp do terapii lekami lumakaftor+iwakaftor i iwakaftor ale dostęp ten dotyczy jedynie pacjentów homozygotycznych (lumakaftor+iwakaftor) lub z heterozygotycznych z mutacją bramkującą (F/G). Z kolei pacjenci w wieku 6-11 lat mają dostęp do terapii lekami tezakaftor+iwakaftor, z tym że dostęp ten obejmuje tylko pacjentów homozygotycznych lub heterozygotycznych z mutacją rezydualną (F/RF). Tym samym pacjenci w wieku 2-11 lat z mutacją F/MF a także pacjenci w wieku 2-5 z mutacją F/RF nie mają dostępu do żadnego leczenia przyczynowego. Problem dostępu do leczenia przyczynowego dotyczy również wszystkich pacjentów

heterozygotycznych (dzieci i dorosłych) z mutacją F508del i mutacją genu CFTR niesklasyfikowaną jako F, MF, RF, G. Warto również podkreślić, że pacjenci pediatryczni w wieku <2 lat nie mają w ogóle dostępu do terapii przyczynowej. W świetle aktualnych wytycznych klinicznych, dostęp do terapii modulatorem CFTR powinien być zapewniony już dzieciom w wieku niemowlęcym (od 4 miesiąca życia, przy czym planowane jest rozszerzenie populacji kwalifikowanej do leczenia modulatorem CFTR do pacjentów od 1 miesiąca życia).

Populacją docelową dla wnioskowanej technologii są pacjenci w wieku od 2 lat, u których występuje co najmniej jedna mutacja F508del. Mając na uwadze, zarejestrowane wskazania dla wnioskowanej populacji (patrz rozdział 3.1.2), oraz fakt, że wnioskowana technologia jest obecnie refundowana w populacji pacjentów w wieku ≥ 12 lat z mutacją F508del na obu allelach (populacja homozygotyczna F/F) lub z mutacją F508del na jednym allelu i mutacją funkcji minimalnej (MF) na drugim allelu (populacja heterozygotyczna F/MF), wnioskowana populacja to pacjenci z mukowiscydozą:

- w wieku od 2 do poniżej 6 lat z przynajmniej jedną mutacją F508 del (produkt leczniczy Kaftrio w skojarzeniu z Kalydeco w postaci granulatu);
- w wieku od 6 do poniżej 12 lat z przynajmniej jedną mutacją F508 del (produkt leczniczy Kaftrio w skojarzeniu z Kalydeco w postaci tabletek);
- od 12 roku życia z mutacją F508del na jednym allelu i mutacją inną niż F508del lub mutacją funkcji minimalnej (MF) na drugim allelu (produkt leczniczy Kaftrio w skojarzeniu z Kalydeco w postaci tabletek).

Populacja docelowa jest zgodna z zarejestrowanym wskazaniem.

3 Interwencja

Decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu do obrotu terapii eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem w leczeniu mukowiscydozy została wydana w sierpniu 2020 r.

Eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem w leczeniu mukowiscydozy został zarejestrowany przez U.S. Food and Drug Administration (FDA) w październiku 2019 r.

3.1 Charakterystyka interwencji

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące terapii eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 10 podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego [ChPL Kaftrio] podawanego w skojarzeniu z Kalydeco [ChPL Kalydeco].

Tab. 10. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu - Kaftrio.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg tabletki powlekane; 56 szt. Kod GTIN: 00351167149409 Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg tabletki powlekane; 56 szt. Kod GTIN: 00351167143902 Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granulat w saszetce, 28 szt. Kod GTIN: 00351167173305 Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granulat w saszetce, 28 szt. Kod GTIN: 00351167172704
Kod ATC	R07AX32
Substancja czynna	Iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor
Wnioskowane wskazanie	Pacjenci z mukowiscydozą: <ul style="list-style-type: none">• w wieku od 2 do poniżej 6 lat z przynajmniej jedną mutacją F508del;• w wieku od 6 do poniżej 12 lat z przynajmniej jedną mutacją F508del;• od 12 roku życia z mutacją F508del na jednym allelu i mutacją inną niż F508del lub mutacją funkcji minimalnej (MF) na drugim allelu.
Dawkowanie	6 do <12 lat, <30 kg, dawka poranna: dwie tabletki zawierające 37,5 mg iwakaftoru, 25 mg tezakaftoru i 50 mg eleksakaftoru, dawka wieczorna: Jedna tabletka zawierająca 75 mg iwakaftoru 6 do <12 lat, ≥30 kg, dawka poranna: dwie tabletki zawierające 75 mg

	<p>iwakaftoru, 50 mg tezakaftoru i 100 mg eleksakaftoru, dawka wieczorna: Jedna tabletkę zawierająca 150 mg iwakaftoru</p> <p><u>≥ 12 lat</u>, dawka poranna: dwie tabletkę zawierające 75 mg iwakaftoru, 50 mg tezakaftoru i 100 mg eleksakaftoru, dawka wieczorna: Jedna tabletkę zawierająca 150 mg iwakaftoru</p> <p><u>2 do <6 lat, 10 kg do <14 kg</u>, dawka poranna: jedna saszetka granulatu zawierająca 60 mg iwakaftoru, 40 mg tezakaftoru i 80 mg eleksakaftoru, dawka wieczorna: jedna saszetka granulatu zawierająca 59,5 mg iwakaftoru</p> <p><u>2 do <6 lat, ≥14 kg</u>, dawka poranna: jedna saszetka granulatu zawierająca 75 mg iwakaftoru, 50 mg tezakaftoru i 100 mg eleksakaftoru, dawka wieczorna: jedna saszetka granulatu zawierająca 75 mg iwakaftoru</p>
Droga podania	Podanie doustne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>ELX i TEZ to korektory CFTR, które wiążą się w różnych miejscach białka CFTR i wykazują działanie addycyjne w zakresie przetwarzania i transportu na poziomie komórkowym białka F508del-CFTR, zwiększając ilość białka CFTR dostarczanego na powierzchnię komórki w porównaniu z każdą z tych cząsteczek z osobna. IVA zwiększa prawdopodobieństwo otwarcia kanału (lub bramkowania), który tworzy białko CFTR na powierzchni komórki. Wynikiem skojarzonego działania ELX, TEZ i IVA jest zwiększenie ilości oraz nasilenie działania białka F508del-CFTR na powierzchni komórki, co prowadzi do zwiększonej aktywności białka CFTR mierzonej na podstawie transportu jonów chlorkowych za pośrednictwem białka CFTR. W odniesieniu do wariantów CFTR w drugim allelu, innych niż F508del, nie jest jasne, czy i do jakiego stopnia skojarzenie ELX+TEZ+IVA również zwiększa poziom tych zmutowanych wariantów CFTR na powierzchni komórki i zwiększa prawdopodobieństwo otwarcia kanału (lub bramkowania).</p>

Źródło: ChPL Kaftrio

Tab. 11. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu - Kalydeco.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	<p>Kalydeco 59,5 mg granulatu w saszetce, 28 szt. GTIN 00351167175309</p> <p>Kalydeco 75 mg granulatu w saszetce, 56 szt. GTIN 00351167174302</p>
Kod ATC	R07AX02
Substancja czynna	Iwakaftor
Wnioskowane wskazanie	<p>Pacjenci z mukowiscydozą:</p> <ul style="list-style-type: none"> w wieku od 2 do poniżej 6 lat z przynajmniej jedną mutacją F508del;

	<ul style="list-style-type: none"> • w wieku od 6 do poniżej 12 lat z przynajmniej jedną mutacją F508del; • od 12 roku życia z mutacją F508del na jednym allelu i mutacją inną niż F508del lub mutacją funkcji minimalnej (MF) na drugim allelu.
Dawkowanie	<p>6 do <12 lat, <30 kg dawka wieczorna: Jedna tabletkę zawierająca 75 mg iwakaftoru</p> <p>6 do <12 lat, ≥30 kg dawka wieczorna: Jedna tabletkę zawierająca 150 mg iwakaftoru</p> <p>≥ 12 lat dawka wieczorna: Jedna tabletkę zawierająca 150 mg iwakaftoru</p> <p>2 do <6 lat, 10 kg do <14 kg dawka wieczorna: jedna saszetka granulatu zawierająca 59,5 mg iwakaftoru</p> <p>2 do <6 lat, ≥14 kg dawka wieczorna: jedna saszetka granulatu zawierająca 75 mg iwakaftoru</p>
Droga podania	Podanie doustne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Iwakaftor wzmacnia działanie białka CFTR, tj. in vitro iwakaftor zwiększa światło kanału CFTR, zwiększając w ten sposób transport jonów chlorkowych w przypadku występowania określonych mutacji bramkowania powodujących zmniejszenie, w porównaniu do prawidłowego białka CFTR, prawdopodobieństwa otwarcia kanału. Iwakaftor zwiększał również prawdopodobieństwo otwarcia kanału przy mutacji R117H genu CFTR, przy której istnieje małe prawdopodobieństwo otwarcia kanału (zmniejszenie światła kanału jonowego), jak również zmniejszenie amplitudy przepływu przez kanał (przewodność). Mutacja G970R powoduje nieprawidłowości splicingu, co skutkuje niewielką ilością lub brakiem białka CFTR na powierzchni komórki. Może to wyjaśniać wyniki obserwowane u pacjentów z tą mutacją w badaniu 5. Odpowiedzi obserwowane in vitro dla pojedynczych kanałów metodą „patch clamp” z wykorzystaniem błon z komórek gryzoni wykazujących ekspresję białka CFTR z mutacjami niekoniecznie korelują z odpowiedzią farmakodynamiczną obserwowaną in vivo (np. stężenie jonów chlorkowych w pocie) lub korzyściami klinicznymi. Dokładny mechanizm wzmocnienia przez iwakaftor działania niezmutowanego białka CFTR i niektórych zmutowanych postaci tego białka w zakresie zwiększenia światła kanałów jonowych nie został dokładnie poznany</p>

Źródło: ChPL Kalydeco

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W Tab. 12. przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 12. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	21 sierpnia 2020, EMA 19 października 2019, FDA
Termin zarejestrowania wskazań	Dzieci 12+ oraz dorośli: 21 sierpnia 2020, EMA 19 października 2019, FDA Dzieci 6-11 lat: 08 czerwca 2021, FDA 11 stycznia 2022, EMA Dzieci 2-5 lat: 26 kwietnia 2023, FDA 23 listopada 2023, EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Kaftrio w postaci tabletek jest wskazany do stosowania w schemacie leczenia skojarzonego z iwakaftorem w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego przezłonowego regulatora przewodnictwa (ang. <i>cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i> , CFTR). Produkt leczniczy Kaftrio w postaci granulatu jest wskazany do stosowania w schemacie leczenia skojarzonego z iwakaftorem w leczeniu mukowiscydozy u dzieci w wieku od 2 do poniżej 6 lat, u których występuje co najmniej jedna mutacja F508del genu mukowiscydozowego przezłonowego regulatora przewodnictwa (ang. <i>cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i> , CFTR).
Status leku sierocego	Mukowiscydozę uznano za chorobę rzadko występującą, w dniu 14 grudnia 2018r. lek Kaftrio uznano za lek sierocy.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>Periodic safety update reports</i> , PSURs) Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	21 sierpnia 2020, EMA 19 października 2019, FDA
Termin zarejestrowania	Dzieci 12+ oraz dorośli: 21 sierpnia 2020, EMA 19 października 2019, FDA Dzieci 6-11 lat: 08 czerwca 2021, FDA 11 stycznia 2022, EMA Dzieci 2-5 lat: 26 kwietnia 2023, FDA 23 listopada 2023, EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Kalydeco w postaci tabletek jest wskazany do stosowania w schemacie leczenia skojarzonego z tabletkami zawierającymi iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor w leczeniu dorosłych, młodzieży i dzieci z mukowiscydozą w wieku 6 lat i starszych, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del w genie CFRT. Lek Kalydeco w postaci granulatu jest wskazany w skojarzeniu z granulem zawierającym iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor, u pacjentów z mukowiscydozą w wieku od 2 do 6 lat z co najmniej jedną mutacją F508del w genie CFTR.
Status leku sierocego	Mukowiscydozę uznano za chorobę rzadko występującą, w dniu 14 grudnia 2018r. Lek Kalydeco uznano za lek sierocy.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

3.1.2 Zarejestrowane wskazania

Produkt leczniczy Kaftrio w postaci tabletek jest wskazany do stosowania w schemacie leczenia skojarzonego z iwakaftorem w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego przezłonowego regulatora przewodnictwa (ang. cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR).

Produkt leczniczy Kaftrio w postaci granulatu jest wskazany do stosowania w schemacie leczenia skojarzonego z iwakaftorem w leczeniu mukowiscydozy u dzieci w wieku od 2 do poniżej 6 lat, u których występuje co najmniej jedna mutacja F508del genu mukowiscydozowego przezłonowego regulatora przewodnictwa (ang. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, CFTR).

3.1.3 Dawkowanie i sposób podania

Podanie doustne.

Tab. 13. Zalecenia dotyczące dawkowania.

Wiek	Masa ciała	Dawka poranna	Dawka wieczorna
6 do <12 lat	<30 kg	Dwie tabletki zawierające 37,5 mg iwakaftoru, 25 mg tezakaftoru i 50 mg eleksakaftoru	Jedna tabletki zawierająca 75 mg iwakaftoru
6 do <12 lat	≥30 kg	Dwie tabletki zawierające 75 mg iwakaftoru, 50 mg tezakaftoru i 100 mg eleksakaftoru	Jedna tabletki zawierająca 150 mg iwakaftoru
12 lat i powyżej	-	Dwie tabletki zawierające 75 mg iwakaftoru, 50 mg tezakaftoru i 100 mg eleksakaftoru	Jedna tabletki zawierająca 150 mg iwakaftoru
2 do <6 lat	10 kg do <14 kg	Jedna saszetka granulatu zawierająca 60 mg iwakaftoru, 40 mg tezakaftoru i 80 mg eleksakaftoru	Jedna saszetka granulatu zawierająca 59,5 mg iwakaftoru

Wiek	Masa ciała	Dawka poranna	Dawka wieczorna
	≥14 kg	Jedna saszetka granulatu zawierająca 75 mg iwakaftoru, 50 mg tezakaftoru i 100 mg eleksakaftoru	Jedna saszetka granulatu zawierająca 75 mg iwakaftoru

3.1.4 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne produkty stosowane w chorobach układu oddechowego, kod ATC: R07AX32

Mechanizm działania

ELX i TEZ to korektory CFTR, które wiążą się w różnych miejscach białka CFTR i wykazują działanie addycyjne w zakresie przetwarzania i transportu na poziomie komórkowym białka F508del-CFTR, zwiększając ilość białka CFTR dostarczanego na powierzchnię komórki w porównaniu z każdą z tych cząsteczek z osobna. IVA zwiększa prawdopodobieństwo otwarcia kanału (lub bramkowania), który tworzy białko CFTR na powierzchni komórki. Wynikiem skojarzonego działania ELX, TEZ i IVA jest zwiększenie ilości oraz nasilenie działania białka F508del-CFTR na powierzchni komórki, co prowadzi do zwiększonej aktywności białka CFTR mierzonej na podstawie transportu jonów chlorkowych za pośrednictwem białka CFTR. W odniesieniu do wariantów CFTR w drugim allelu, innych niż F508del, nie jest jasne, czy i do jakiego stopnia skojarzenie ELX+TEZ+IVA również zwiększa poziom tych zmutowanych wariantów CFTR na powierzchni komórki i zwiększa prawdopodobieństwo otwarcia kanału (lub bramkowania).

3.1.5 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

3.1.6 Przedawkowanie

Nie ma swoistego antidotum w przypadku przedawkowania produktu leczniczego IVA/TEZ/ELX. W razie przedawkowania należy zastosować ogólne leczenie wspomagające, w tym monitorowanie parametrów czynności życiowych i obserwację stanu klinicznego pacjenta.

3.1.7 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy otrzymywali produkt leczniczy IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z IVA, były: ból głowy (17,3%), biegunka (12,9%) i zakażenie górnych dróg oddechowych (11,9%).

Ciężkie działania niepożądane w postaci wysypki, które wystąpiły u pacjentów w wieku 12 lat i starszych, zgłoszono u 1,5% pacjentów leczonych produktem leczniczym IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z IVA.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W Tab. 14 przedstawiono działania niepożądane obserwowane w przypadku stosowania produktu leczniczego IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z IVA. Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tab. 14. Działania niepożądane.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia górnych dróg oddechowych*, zapalenie nosa i gardła	bardzo często
	Zapalenie błony śluzowej nosa*, grypa*	często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipoglikemia*	często
Zaburzenia psychiczne	Depresja	nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy*, zawroty głowy*	bardzo często
Zaburzenia ucha i błędnika	Ból ucha, uczucie dyskomfortu w uchu, szumy uszne, przekrwienie błony bębenkowej, zaburzenia czynności układu przedsionkowego	często
	Niedrożność ucha	niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Ból jamy ustnej i gardła, niedrożność nosa*	bardzo często
	Wodnisty katar*, niedrożność zatok, zaczerwienienie gardła, zaburzenia oddychania*	często
	Świszczący oddech*	niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka*, ból brzucha*	bardzo często
	Nudności, ból w nadbrzuszu*, wzdęcia*	często

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększona aktywność aminotransferaz	bardzo często
	Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej*	bardzo często
	Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej*	często
	Uszkodzenie wątroby†	nieznana
	Zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej†	nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka*	bardzo często
	Trądzik*, świąd*	często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zmiana guzkowata w piersi	często
	Zapalenie piersi, ginekomastia, zaburzenia w obrębie brodawki sutkowej, ból w obrębie brodawki sutkowej	niezbyt często
Badania diagnostyczne	Obecność bakterii w płwocinie	bardzo często
	Zwiększona aktywność kinazy fosfokreatynowej we krwi*	często
	Zwiększone ciśnienie tętnicze*	niezbyt często

*Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych produktu leczniczego IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z IVA.

†W danych zgromadzonych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki uszkodzenia wątroby (zwiększenia aktywności ALAT i AspAT oraz stężenia bilirubiny całkowitej) w czasie stosowania produktu leczniczego IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z IVA, w tym niewydolność wątroby prowadzącą do przeszczepienia narządu u pacjenta z wcześniej istniejącą marskością wątroby i nadciśnieniem wrotnym. Na podstawie dostępnych danych nie można określić częstości.

3.1.8 Kompetencje personelu medycznego

Produkt leczniczy Kaftrio powinien być przepisywany jedynie przez osoby należące do fachowego personelu medycznego mające doświadczenie w leczeniu mukowiscydozy.

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.

3.2 Status refundacyjny w Polsce

Obecnie eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor (Kaftrio® + Kalydeco®) jest refundowany w ramach programu lekowego B.112 „Leczenie chorych na mukowiscydozę” u

chorych w wieku co najmniej 12 lat homozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotycznych pod względem mutacji F508del z mutacją o minimalnej wartości funkcji (MF) genu CFTR.

3.3 Wnioskowane warunki refundacji dla eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie zakresu wskazań refundacyjnych o populację chorych na mukowiscydozę:

- w wieku od 2 do poniżej 6 lat z przynajmniej jedną mutacją F508del;
- w wieku od 6 do poniżej 12 lat z przynajmniej jedną mutacją F508del;
- od 12 roku życia z mutacją F508del na jednym allelu i mutacją inną niż F508del lub mutacją funkcji minimalnej (MF) na drugim allelu.

Zgodnie z ChPL produktów Kaftrio i Kalydeco dla wyżej wymienionych grup pacjentów dedykowane wielkości opakowań poszczególnych leków to:

- Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granulat w saszetce, 28 saszetek + Kalydeco 59,5 mg granulat w saszetce, 28 saszetek
- Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granulat w saszetce, 28 saszetek + Kalydeco 75 mg granulat w saszetce, 28 saszetek,
- Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg tabletki powlekane, 56 tabletek + Kalydeco 75 mg tabletki powlekane, 28 tabletek
- Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg tabletki powlekane, 56 tabletek + Kalydeco 150 mg tabletki powlekane, 28 tabletek.

W Polsce refundacją objęte są: Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg tabletki powlekane oraz Kalydeco 75 mg i 150 mg tabletki powlekane, jednak w populacji innej niż objęta niniejszym wnioskiem.

Zgodnie ze znowelizowaną Ustawą z dnia 12 maja 2011 r., o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do odpłatności 0 PLN.

W związku z powyższym, Kaftrio® w terapii skojarzonej z Kalydeco® kwalifikuje się do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).

Mając na uwadze potrzebę racjonalizacji wydatków w ochronie zdrowia oraz wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministra Zdrowia oraz Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, proponuje się zawarcie poufnej umowy podziału ryzyka. Poniższa propozycja umowy jest zgodna z zapisem Art. 11 ust. 5 pkt. 4 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późniejszymi zmianami).

Wnioskodawca przewidział schemat podziału ryzyka (RSS) oparty na założeniu, [REDACTED]

Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania przedstawiono w Tab. 15. Przyjęto ceny płaskie niezależnie od wielkości poszczególnych opakowań leków Kaftrio i Kalydeco. Motywowane jest to faktem, iż każdy rodzaj opakowania zawiera liczbę dawek wystarczającą na 28 dni terapii.

Tab. 15. Ceny Kaftrio® i Kalydeco®.

Kategoria	Kaftrio®	Kalydeco®
Proponowana cena zbytu netto	[REDACTED]	[REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy	Program lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatny	Bezpłatny
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa: 1216.3, lwakaftor, tezakaftor, eleksakaftor	Istniejąca grupa limitowa: 1216.0, lwakaftor
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	TAK [REDACTED]	[REDACTED]

3.4 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem

Wnioskowane jest rozszerzenie finansowania Kaftrio® + Kalydeco® ze środków publicznych w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów:

- w wieku od 2 do poniżej 6 lat z przynajmniej jedną mutacją F508del;
- w wieku od 6 do poniżej 12 lat z przynajmniej jedną mutacją F508del;
- od 12 roku życia z mutacją F508del na jednym allelu i mutacją inną niż F508del lub mutacją funkcji minimalnej (MF) na drugim allelu.

Lek Kaftrio będzie kwalifikowany do istniejącej grupy limitowej 1216.3, Iwakaftor, tezakaftor, eleksakaftor. Natomiast lek Kalydeco będzie kwalifikowany do grupy limitowej 1216.0, Iwakaftor.

Wnioskodawca wnosi o refundację w ramach kategorii dostępności refundacyjnej: lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowany w ramach programu lekowego. Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują włączenie leku do istniejącej grupy limitowej w ramach katalogu B. Limit powinien być wyznaczony w oparciu o PDD, ponieważ wszystkie wielkości opakowań zawierają taką samą liczbę dawek terapii - na 28 dni. Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie zakresu wskazań refundacyjnych.

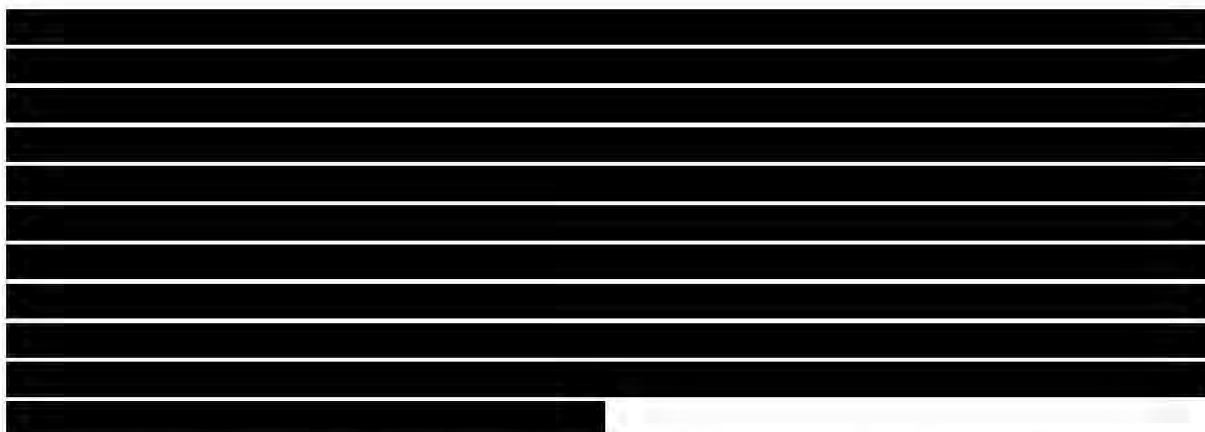
Zgodnie z obwieszczeniem MZ w ramach programu lekowego B.112 refundowanych jest pięć prezentacji leku Kalydeco, jednak tylko opakowania po 28 tabletek (Kalydeco 150 mg x 28 tab., Kalydeco 75 mg x 28 tab.) dedykowane są terapią skojarzoną. Pozostałe opakowania (Kalydeco 150 mg x 56 tab., Kalydeco 75 mg x 56 saszetek, Kalydeco 50 mg x 56 saszetek) są przeznaczone do stosowania w monoterapii. W związku z powyższym, w niniejszej analizie po stronie ocenianej interwencji wzięto pod uwagę wyłącznie opakowania Kalydeco zawierające 28 tabletek iwakaftoru.

Zestawienie cen wnioskowanych prezentacji preparatów Kaftrio® i Kalydeco® przedstawiono w Tab. 16.

Tab. 16. Ceny preparatów Kaftrio® i Kalydeco® - bez RSS.

Kategoria	Kaftrio®	Kalydeco®
Cena zbytu netto [PLN]	████████	████████
Urzędowa cena zbytu [PLN]	████████	████████
Cena hurtowa brutto [PLN]	████████	████████
Cena detaliczna [PLN]	███	███
Wysokość limitu finansowania [PLN]	████████	████████
Odpłatność	████████	████████
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	███	███
Koszt NFZ [PLN]	████████	████████

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; n.d. – nie dotyczy; PLN – Polski Złoty.



Zgodnie z aktualną ustawą refundacyjną (art. 14 ustawy), lek mający udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego albo lek stosowany w ramach programu lekowego kwalifikuje się do kategorii odpłatności „bezpłatny” [Ustawa refundacyjna 2011].

3.5 Rekomendacje refundacyjne

3.5.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych, w Polsce, a także wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii mukowiscydozy przedstawiono w Tab. 17.

Tab. 17. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii mukowiscydozy z co najmniej jedną mutacją F508del.

Nr zlecenia	Interwencja	Wskazanie	Stanowisko Rady Przejrzystości	Rekomendacje Prezesa
32/2021	Kaftrio (iwakafator + tezakafator + eleksakafator)	Leczenie mukowiscydozy u pacjentów powyżej 12 roku życia z mutacją F508del genu mukowiscydozowego	Pismem PLD.45340.14.2021.4.SG z dnia 08.04.2021 - wycofanie zlecenia	
26.08.2021 r. Wykaz TLK	Kaftrio (iwakafator + tezakafator + eleksakafator) i Kalydeco (iwakafator)	Leczenie mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR	ORP 119/2021 z dn. 23.08.2021 Uznano za TLK we wskazaniu: leczenie mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR (AOTMIT RP TLK 23/08/2021)	Wykaz TLK z dnia 26.08.2021 r. Uznano za TLK we wskazaniu: leczenie mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR lub heterozygotyczną mutacją F508del genu CFTR z minimalną wartością funkcji (AOTMIT TLK 26/08/2021)
67/2021	Kaftrio (iwakafator + tezakafator + eleksakafator) i Kalydeco (iwakafator)	Leczenie mukowiscydozy u chorych w wieku ≥ 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR z minimalną wartością funkcji (MF)	SRP 68/2021 z dn. 07.06.2021 Refundacja niezasadna	REK 68/2021 z dn. 10.06.2021 Refundacja niezasadna
89/2022	Kaftrio (iwakafator + tezakafator + eleksakafator) i Kalydeco (iwakafator)	Leczenie mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa (CFTR)	SRP 111/2022 z dn. 28.11.2022 Refundacja niezasadna	REK 113/2022 z dn. 28.11.2022 Rekomendacja pozytywna (ograniczenie do populacji homozygotycznej pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotycznej pod względem mutacji F508del z mutacją o minimalnej wartości funkcji (MF) genu CFTR)

Terapia skojarzona Kaftrio+Kalydeco została uznana przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji za terapię o wysokiej wartości klinicznej we wskazaniu zgodnym ze wskazaniem zarejestrowanym w okresie przygotowywania wykazu, niezależnie od wcześniej wydanych rekomendacji w ramach postępowań refundacyjnych. Co więcej, również w odniesieniu do rozszerzonego wskazania dla dzieci od 6 roku życia Agencja uznała zasadność refundacji terapii, potwierdzając tym samym zarówno jej skuteczność kliniczną,

jak i wartość dla pacjentów w kontekście zabezpieczenia dotychczas niezaspokojonej potrzeby medycznej.

3.5.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu przedstawienia rekomendacji refundacyjnych dla terapii eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem wydanych przez zagraniczne agencje HTA przeprowadzono przegląd opublikowanych rekomendacji. Wyszukiwanie zostało wykonane 14.02.2024, zaś poniżej zaprezentowano listę agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia, które uwzględniono w przeglądzie.

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>, <http://gmmmg.nhs.uk/>, <https://www.york.ac.uk/crd/> oraz <http://www.hsrhc.nihr.ac.uk/>
- Szkocja - <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia - <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia - <http://www.ncpe.ie/>
- Francja - <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia - <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy - <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia - <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au/>
- Nowa Zelandia - <http://www.pharmac.health.nz/>
- Kanada – <https://www.cadth.ca/>

Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 18.

Tab. 18. Rekomendacje refundacyjne dla terapii eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2023 (Wielka Brytania)	Leczenie mukowiscydozy u pacjentów ≥ 12 lat z co najmniej jedną mutacją F508del	W następstwie informacji przekazanych NICE przez podmiot odpowiedzialny w październiku 2020 r. ocena terapii skojarzonej eleksakaftorem, tezakaftorem i iwakaftorem w ustalonych dawkach w leczeniu mukowiscydozy z mutacją F508del [ID1661] została zawieszona w programie prac NICE. Lek jest finansowany przez NHS

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
AWMSG 2020 (Walia)	Leczenie mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat z co najmniej jedną mutacją F508del genu CFTR (F/x)	Agencja AWMSG poinformowała, że na mocy porozumienia zawartego przez walijski rząd z firmą Vertex terapia IVA/TEZ/ELX stosowana w skojarzeniu z IVA jest dostępna dla chorych w wieku co najmniej 6 lat z co najmniej jedną mutacją F508del genu CFTR w ramach NHS Wales.
NCPE 2022 (Irlandia)	Leczenie mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat z co najmniej jedną mutacją F508del genu CFTR (F/x)	NCPE zaleca rozważenie refundacji leku Kaftrio w skojarzeniu z iwakaftorem, jeśli można poprawić opłacalność w porównaniu z najlepszą opieką wspomagającą. Refundacja została zatwierdzona w marcu 2023 r.
HAS 2022 (Francja)	Leczenie mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat do 11 lat, heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR, z mutacją MF	28 marca 2022 r. lek Kaftrio w skojarzeniu z lekiem Kalydeco uzyskał pozwolenie na wczesny dostęp do leczenia we wskazaniu „leczenie pacjentów z mukowiscydozą w wieku od 6 do 11 lat heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR, z mutacją MF”. Uzasadnienie: Biorąc pod uwagę <ul style="list-style-type: none"> spełnienie przesłanek pozwalających na wydanie pozwolenia na wczesny dostęp do leczenia: brak innego leczenia przyczynowego, poważny i wyniszczający charakter ocenianego schorzenia - mukowiscydoza stanowi poważną, rzadką, dziedziczną i powodującą niepełnosprawność chorobę oraz że związana jest z występowaniem licznych chorób współistniejących, m.in. cukrzycy, zaburzeń funkcjonowania układu trawiennego, wątroby, problemów laryngologicznych, zaburzeń metabolizmu, pracy nerek i układu kostno-stawowego, które znacząco wpływają na jakość życia pacjentów; w opinii podkreśla się też znaczne skrócenie długości życia pacjentów; terapia IVA/TEZ/ELX + IVA uważana jest za innowacyjną w ocenianym wskazaniu, na co wskazują wyniki badań klinicznych vs placebo (wyższość w zakresie poprawy parametru LCI_{2,5}) Zalecenia:

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2023 (Francja)	Leczenie dzieci chorych na mukowiscydozę w wieku od 2 do mniej niż 6 lat i mających co najmniej jedną mutację F508del w genie CFTR.	<p>Leczenie należy prowadzić na zasadach określonych w warunkach dopuszczenia do obrotu oraz w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p>7 września 2023 r. lek Kaftrio w skojarzeniu z lekiem Kalydeco uzyskał pozwolenie na wczesny dostęp do leczenia we wskazaniu „leczenie dzieci chorych na mukowiscydozę w wieku od 2 do mniej niż 6 lat i mających co najmniej jedną mutację F508del w genie CFTR”</p> <p>Uzasadnienie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leki te uważane są za innowacyjne, ponieważ stanowią nową metodę leczenia, która może przynieść pacjentom istotną zmianę w zakresie skuteczności, w tym jakości życia i tolerancji, w takim stopniu, że u pacjentów w wieku od 2 do poniżej 6 lat zaobserwowano znaczną poprawę poziomu chloru w pocie i klirensu śluzowo-rzęskowego płuc; • nie można odkładać wdrożenia leczenia, ponieważ jest to choroba poważna, rzadka i powodująca niepełnosprawność; • brak odpowiedniego leczenia. <p>Zalecenia: Niniejsze zezwolenie podlega przestrzeganiu przez jego posiadacza protokołu stosowania terapeutycznego i gromadzenia danych.</p>
Zorginstituutnederland 2022a (Holandia)	Pacjenci z mukowiscydozą w wieku 12 lat i starsi z heterozygotyczną mutacją F508del i mutacją bramkującą (F/G); Pacjenci z mukowiscydozą w wieku 12 lat i starsi z heterozygotyczną mutacją F508del plus mutacją z resztkową funkcją CFTR (F/RF);	<p>Instytut Ochrony Zdrowia rekomenduje Ministrowi Zdrowia, Opieki Społecznej i Sportu rozszerzenie warunków refundacji dla ocenianego wskazania dla:</p> <ul style="list-style-type: none"> • eleksakaftoru/tezakafktoru/iwakaftoru (Kaftrio®) w skojarzeniu z iwakaftorem w leczeniu pacjentów z mukowiscydozą w wieku 12 lat i starszych, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del w genie CFTR. • iwakaftoru (Kalydeco®) w skojarzeniu z eleksakaftorem/tezakafktorem/iwakaftorem w leczeniu pacjentów z mukowiscydozą w wieku 12 lat i starszych, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del w genie CFTR.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	Pacjenci z mukowiscydozą w wieku 12 lat i starsi z heterozygotyczną mutacją F508del oraz (jeszcze) nieznaną mutacją CFTR (F/inne).	
Zorginstituutnederland 2022b (Holandia)	Pacjenci chorzy na mukowiscydozę (CF) w wieku od 6 do 11 lat, u których występuje co najmniej jedna mutacja F508del w genie transbłonowego regulatora przewodnictwa mukowiscydozy (CFTR).	Zarejestrowane wskazanie do stosowania eleksakaftoru/tezaakaftoru/iwakaftoru (Kaftrio) w skojarzeniu z iwakaftorem (Kalydeco) zostało rozszerzone o stosowanie u dzieci. Instytut Ochrony Zdrowia rekomenduje Ministrowi Zdrowia, Opieki Społecznej i Sportu rozszerzenie warunków refundacji dla ocenianego wskazania. Warunki refundacji można rozszerzyć w następujący sposób dla: <ul style="list-style-type: none"> eleksakaftoru/tezaakaftoru/iwakaftoru (Kaftrio®) w skojarzeniu z iwakaftorem w leczeniu pacjentów z mukowiscydozą (CF) w wieku 6 lat i starszych, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del w genie CFTR. iwakaftoru (Kalydeco®) w skojarzeniu z eleksakaftorem/tezaakaftorem/iwakaftorem w leczeniu pacjentów z mukowiscydożą (CF) w wieku 6 lat i starszych, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del w genie CFTR.
IQWiG/G-BA 2021 (Niemcy)	Leczenie mukowiscydozy u pacjentów wieku ≥12 lat, heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR z mutacją funkcji rezydualnej (F/RF)	Ocena dodatkowej korzyści (IQWiG) Z uwagi na brak badań RCT, ocena dodatkowych korzyści z leczenia skojarzonego ELX/TEZ/IVA+IVA vs TEZ/IVA+IVA wyłącznie na podstawie badania VX18-445-104 nie była możliwa. Z tego powodu wydano rekomendację negatywną dla stosowania terapii Kaftrio+Kalydeco w ocenianej populacji.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
IQWiG/G-BA 2021 (Niemcy)	Leczenie mukowiscydozy u pacjentów wieku ≥ 12 lat, heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR z mutacją funkcji bramkowania (F/G), w tym mutacją R117H	Ocena dodatkowej korzyści (IQWiG) Analogicznie jak dla populacji pacjentów F/RF, z uwagi na brak wystarczających dowodów klinicznych do stosowania terapii Kaftrio+Kalydeco w ocenianej populacji chorych wydano rekomendację negatywną wskazując na brak dodatkowych korzyści względem komparatora jakim był iwakator w monoterapii.
IQWiG/G-BA 2021 (Niemcy)	Leczenie mukowiscydozy u pacjentów ≥ 12 lat, heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR, u których druga mutacja nie jest znana lub nie została do tej pory zaklasyfikowana jako mutacja bramkowania, mutacja funkcji rezydualnej lub mutacja minimalnej funkcji genu CFTR (F/jeszcze nie scharakteryzowana)	Ocena dodatkowej korzyści (IQWiG) Z uwagi na brak wystarczających dowodów klinicznych do oceny stosowania terapii ELX/TEZ/IVA +IVA vs BSC we wnioskowanej populacji, wydano rekomendację negatywną wskazując na brak dodatkowych korzyści z podjęcia leczenia w ocenianej populacji pacjentów.
IQWiG/G-BA 2022 (Niemcy)	Leczenie mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat do 11 lat, z co najmniej jedną mutacją F508del genu CFTR	8 lutego 2022 r. G-BA skierowało do IQWiG wnioski o przeprowadzenie oceny dla skojarzenia IVA/TEZ/ELX + IVA w leczeniu mukowiscydozy w populacji pacjentów w wieku co najmniej 6 lat do 11 lat. Ocena G-Ba: W dokumencie z 4 sierpnia 2022 r. wskazano w populacji: <ul style="list-style-type: none"> heterozygotycznej pod względem mutacji F508del genu CFTR z mutacją minimalnej funkcji genu CFTR (F/MF) znaczne dodatkowe korzyści; homozygotycznej pod względem mutacji F508del genu CFTR (F/F) niewymierne dodatkowe korzyści;

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<ul style="list-style-type: none"> heterozygotycznej pod względem mutacji F508del genu CFTR z mutacją funkcji bramkowania (F/G) brak dodatkowej korzyści; heterozygotycznej pod względem mutacji F508del genu CFTR z mutacją funkcji rezydualnej (F/RF) brak dodatkowej korzyści; heterozygotycznej pod względem mutacji F508del genu CFTR, u których druga mutacja nie jest znana lub nie została do tej pory zaklasyfikowana (F/jeszcze nie scharakteryzowana) brak dodatkowej korzyści.
PBAC 2021 (Australia)	Leczenie mukowiscydozy u pacjentów w wieku ≥ 12 lat z przynajmniej jedną mutacją F508del genu CFTR (F/x)	<ul style="list-style-type: none"> We wniosku populacja docelowa została podzielona na pięć subpopulacji: pacjentów homozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR (F/F); pacjentów heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR z mutacją funkcji rezydualnej (F/RF); pacjentów heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR z mutacją bramkowania (F/G); pacjentów heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR z mutacją minimalnej funkcji genu CFTR (F/MF); pacjentów heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR, u których druga mutacja nie jest znana lub nie została do tej pory zaklasyfikowana jako mutacja bramkowania, mutacja funkcji rezydualnej lub mutacja minimalnej funkcji genu CFTR (F/jeszcze nie scharakteryzowana). Jako komparatory wskazano: TEZ/IVA + IVA (Symdeko[®]) w subpopulacji F/F; TEZ/IVA + IVA (Symdeko[®]) w subpopulacji F/RF; IVA (Kalydeco[®]) w subpopulacji F/G; BSC w subpopulacji F/MF i subpopulacji F/jeszcze nie scharakteryzowana.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="815 320 1378 562">• Analizowane punkty końcowe obejmowały: wydolność płuc w ocenie spirometrycznej oceniana poprzez zmianę ppFEV1, zaostżenia płucne (w subpopulacji F/MF), wskaźnik stanu odżywienia BMI (w subpopulacjach F/F i F/MF), zmiana wyniku CFQ-R RD, stężenie chlorków w pocie. <li data-bbox="815 573 1378 1346">• Agencja PBAC odroczyła wydanie rekomendacji dla refundacji terapii lekiem Trikafta we wnioskowanej populacji, jednocześnie wskazując, że wykazano wyższą skuteczność dla niektórych subpopulacji (zwłaszcza F/MF) i zaznaczając, że wyniki skuteczności i bezpieczeństwa po 48 tygodniu terapii obarczone są niepewnością, jednak w tej sytuacji pomocne może być wdrożenie Managed Access Program (MAP), zbliżonego do stosowanych już w przypadku innych modulatorów CFTR. Decyzja o odroczeniu wydania rekomendacji była podyktowana chęcią umożliwienia współpracy z Wnioskodawcą w celu dostosowania proponowanych warunków objęcia finansowaniem terapii IVA/TEZ/ELX + IVA oraz związanych z tym kosztów i kosztów finansowania MAP oraz wypracowania ustaleń dotyczących instrumentów podziału ryzyka (RSA) wpływających na uzyskanie efektywności kosztowej wobec zdefiniowanych komparatorów. <li data-bbox="815 1357 1378 1525">• W czerwcu 2021 r. Wnioskodawca przedłożył PBAC „propozycję do dyskusji”, co w ocenie PBAC nie stanowiło formalnego wniosku, jednak po części odpowiadało na uwagi zgłaszane przez PBAC w poprzednich ocenach.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<ul style="list-style-type: none"> W lipcu 2021 PBAC wydał pozytywną rekomendację dla finansowania leku Trikafta w populacji pacjentów w wieku co najmniej 12 lat heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR z mutacją minimalnej funkcji genu CFTR (F/MF). Równocześnie wydano zalecenie przygotowania analiz dla pełnej populacji F/any (homo- i heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR, niezależnie od typu) Przedstawiono wyniki trzeciej analizy interim z badania VX17-445-105, z okresu do 120 tygodni u pacjentów z populacji F/MF i do 100 tygodni u pacjentów z F/F, które wskazują na długoterminowe korzyści z zastosowania leczenia IVA/TEZ/ELX + IVA u pacjentów z co najmniej jedną mutacją F508del genu CFTR. Na podstawie przedstawionych wyników oraz po przeprowadzonych negocjacjach cenowych PBAC wydał pozytywną rekomendację dla finansowania leku Trikafta w populacji pacjentów w wieku co najmniej 12 lat z co najmniej jedną mutacją F508del genu CFTR (F/x).
PBAC 2023 (Australia)	Leczenie mukowiscydozy u pacjentów w wieku 6-11 lat z przynajmniej jedną mutacją F508del genu CFTR (F/x)	<ul style="list-style-type: none"> Ocenie poddano sześć populacji pacjentów (w wieku od 6 do 11 lat), które kwalifikowałyby się do leczenia preparatem IVA/TEZ/ELX: pacjenci homozygotyczni pod względem F508del genu CFTR (F/F); pacjenci heterozygotyczni pod względem F508del genu CFTR z mutacją funkcji resztkowej (F/RF); pacjenci heterozygotyczni pod względem F508del genu CFTR z mutacją brakującą (F/G); pacjenci heterozygotyczni pod względem F508del genu CFTR z mutacją o minimalnej funkcji (F/MF); pacjenci heterozygotyczni pod względem F508del genu CFTR z mutacją R117H (F/R117H); pacjenci heterozygotyczni pod względem F508del genu CFTR z drugą mutacją, która jest nieznaną lub jeszcze nie scharakteryzowaną jako funkcja resztkowa lub funkcja minimalna (F/inne).

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<ul style="list-style-type: none"> • Jako komparatory wskazano: LUM/IVA w subpopulacji F/F; IVA w subpopulacji F/G; BSC w subpopulacji F/MF, F/RF, F/inne, F/R117. • Analizowane punkty końcowe obejmowały: Bezwzględna zmiana w porównaniu z wartością wyjściową w LCI_{2,5}; chlorek potu; Wynik domeny oddechowej CFQ-R; LCI_{5,0}; ppFEV; stan odżywienia (BMI, BMI dla wieku z-score, waga, masa ciała dla wieku z-score, wzrost, wzrost dla wieku z-score, wzrost, wzrost dla wzrostu). • IVA/TEZ/ELX został zarejestrowany do stosowania u pacjentów z mukowiscydozą w wieku 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del w genie CFTR w dniu 1 listopada 2022 r. • W rekomendacji stwierdzono, że mukowiscydoza (CF) nie różni się zasadniczo pod względem charakterystyki klinicznej w populacji pediatrycznej i dorosłej, a ekspresja genu CFTR jest taka sama w obu populacjach. Na tej podstawie uznano, że przedstawione otwarte jednoramienne badanie (tj. badanie 1061) jest wystarczające, aby móc wykazać skuteczność w populacji pediatrycznej.
PTAC 2023 (Nowa Zelandia)	Leczenie mukowiscydozy u pacjentów w wieku ≥6 lat	Eleksakaftor w połączeniu z tezakaftorem i iwakaftorem jest finansowany od 1 kwietnia 2023 r. w populacji chorych na mukowiscydozę w wieku 6 lat i starszych, z zastrzeżeniem kryteriów kwalifikowalności.
CADTH 2021 (Kanada)	Leczenie mukowiscydozy u pacjentów w wieku ≥12 lat z co najmniej jedną mutacją F508del genu CFTR (F/x)	<ul style="list-style-type: none"> • Agencja CADTH rekomenduje objęcie refundacją leku Trikafta pod warunkiem obniżenia ceny leku i uwzględnieniu szeregu kryteriów jakie powinny zostać spełnione zarówno przy kwalifikacji pacjenta do terapii, jak i jej kontynuacji.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2022 (Kanada)	Leczenie mukowiscydozy u pacjentów w wieku ≥ 6 lat z co najmniej jedną mutacją F508del genu CFTR (F/x)	<ul style="list-style-type: none"> Agencja CADTH wydała pozytywną rekomendację dla refundacji leku Trikafta u pacjentów w wieku 6 lat i starszych, którzy mają co najmniej 1 mutację F508del genu CFTR. Dodatkowo, w rekomendacji wskazano na konieczność przeprowadzania oceny skuteczności terapii po 6 miesiącach od jej wdrożenia w oparciu o co najmniej jeden z istotnych parametrów klinicznych (wzrost o co najmniej 5% procentowej przewidywanej natężonej objętości wydechowej w ciągu 1 sekundy (ppFEV₁), zmniejszenie liczby zaostrzeń płucnych lub liczby dni stosowania antybiotyków koniecznych w przypadku zaostrzeń płucnych, zmniejszenie liczby dni hospitalizacji z powodu mukowiscydozy, brak spadku wskaźnika masy ciała lub poprawa o co najmniej 4 punkty w skali domeny oddechowej) Uzasadnienie: Stosowanie preparatu Trikafta wiązało się ze znaczącą poprawą czynności płuc, stanu odżywienia, jakości życia i zmniejszoną częstością zaostrzeń płucnych u pacjentów z co najmniej 1 mutacją F508del genu CFTR. Cena Trikafty zgłoszona do CADTH musi zostać obniżona o co najmniej 90% aby leczenie zostało uznane za opłacalne przy cenie progowej 50 000 USD za rok życia skorygowany o jakość.
CADTH 2023 (Kanada)	Leczenie mukowiscydozy (CF) u pacjentów w wieku od 2 do 5 lat i starszych, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del w genie CFTR.	<ul style="list-style-type: none"> Agencja CADTH rekomenduje finansowanie leku Trikafta ze środków publicznych w ocenianej populacji, pod warunkiem spełnienia dodatkowych warunków. Pacjenci rozpoczynający leczenie produktem Trikafta powinni zostać poddani ocenie pod kątem odpowiedzi po 1 roku, a lekarz prowadzący musi przedstawić dowody potwierdzające, że pacjent odnosi korzyści z leczenia. Należy również obniżyć koszt Trikafty.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<ul style="list-style-type: none"> Uzasadnienie: W przypadku pacjentów w wieku od 2 do 5 lat chorych na mukowiscydozę preparat Trikafta był dobrze tolerowany i w niekontrolowanym badaniu klinicznym wykazano, że poprawia czynność płuc i zmniejsza ilość chlorków w pocie. Stosowanie leku Trikafta u pacjentów w wieku 6 lat i starszych wiązało się ze znaczącą poprawą czynności płuc, stanu odżywienia i jakości życia, a także zmniejszoną częstością zaostrzeń płucnych. Komitet uznał, że przeprowadzenie porównawczego badania klinicznego dotyczącego preparatu Trikafta u pacjentów w wieku od 2 do 5 lat może stanowić wyzwanie etyczne, biorąc pod uwagę oczekiwaną równowagę ryzyka i korzyści stosowania preparatu Trikafta w leczeniu mukowiscydozy, opartą na dowodach uzyskanych u pacjentów w wieku 6 lat i starszych. Biorąc pod uwagę mechanizm działania i dane dotyczące skuteczności u pacjentów z mukowiscydozą w wieku 6 lat i starszych, oczekuje się, że preparat Trikafta przyniesie korzyści pacjentom w wieku od 2 do 5 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR. Na podstawie przeprowadzonej analizy ekonomicznej CADTH wskazał na konieczność obniżenia kosztu terapii lekiem Trikafta.

4 Technologie opcjonalne

4.1 Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi [Rozporządzenie MZ 2021].

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): *Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.* [AOTMiT 2016]

Mając na uwadze powyższe, w poniżej przedstawiono i uzasadniono wybór technologii opcjonalnych, które w praktyce medycznej prawdopodobnie zostaną zastąpione przez ocenianą technologię.

Obecnie w Polsce leczenie przyczynowe mukowiscydozy jest realizowane w programie lekowym B.112, w ramach którego refundowane jest leczenie:

- iwakaftorem w monoterapii (chorzy z potwierdzonym wystąpieniem jednej z poniżej wymienionych mutacji, w przynajmniej 1 allelu genu CFTR: mutacja bramkująca genu CFTR (klasy III): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N lub S549R u chorych w wieku 12 miesięcy i starszych);
- lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem (chorzy w wieku co najmniej 2 lat z potwierdzonym wystąpieniem mutacji F508del genu CFTR na obu allelach);
- tezakaftorem/iwakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem (chorzy w wieku co najmniej 6 lat homozygotyczni pod względem mutacji F508del lub heterozygotyczni pod względem mutacji F508del i mający jedną z następujących mutacji genu CFTR: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G i 3849+10kbC→T);
- eleksakaftorem/ tezakaftorem /iwakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem (chorzy w wieku co najmniej 12 lat homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR

lub heterozygotyczni pod względem mutacji F508del z mutacją o minimalnej wartości funkcji (MF) genu CFTR).

Każda z wymienionych wyżej terapii jest stosowana jako leczenie dodane do standardowej terapii objawowej (SoC, z ang. *Standard of Care*), tj. zindywidualizowane leczenie objawowe. Chorzy niekwalifikujący się do programu lekowego leczenia są jedynie standardową terapią objawową. Aktualnie w wykazie leków refundowanych w objawowym leczeniu mukowiscydozy znajdują się antybiotyki doustne (azytromycyna) i wziewne (kolistyna, tobramycyna, lewofloksacyna); leki mukolityczne (dornaza alfa); leki wziewne rozszerzające oskrzela (bromek ipratropium, fenoterol + bromek ipratropium); enzymy trzustkowe; kwas ursodeoksycholowy oraz środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego.

Zestawienie wybranych komparatorów wraz z uzasadnieniem przedstawiono w Tab. 19.

Tab. 19. Zestawienie wybranych komparatorów.

Wiek Mutacja	2-5 lat	6-11 lat	≥12 lat
F/F	LUM/IVA	TEZ/IVA+IVA**	
F/MF	SoC	SoC	
F/RF	SoC	TEZ/IVA+IVA	TEZ/IVA+IVA
F/G	IVA	IVA	IVA
F/inne*	SoC	SoC	SoC

4.2 Technologie opcjonalne refundowane w Polsce

Zgodnie z §4 ust. 3 pkt. 1 Rozporządzenia MZ z dnia 24 października 2023 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu: *Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, zawiera: 1) porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi [Rozporządzenie MZ 2023].*

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18.03.2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz

wyrobów medycznych [Obwieszczenie MZ], obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

Modulatory genu CFTR - leczenie działające na przyczynę mukowiscydozy

- iwakaftor jest objęty refundacją w programie lekowym B.112 w grupie limitowej 1216.0 wydawany bezpłatnie dla pacjentów z mukowiscydozą;
- lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem jest objęty refundacją w programie lekowym B.112 w grupie limitowej 1216.1 wydawany bezpłatnie dla pacjentów z mukowiscydozą;
- tezakaftor/iwakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem jest objęty refundacją w programie lekowym B.112 w grupie limitowej 1216.2 wydawany bezpłatnie dla pacjentów z mukowiscydozą;

SoC - leczenie objawowe

- azytromycyna jest objęta refundacją w ramach katalogu A1 z 50% poziomem odpłatności;
- kolistyna jest objęta refundacją w ramach katalogu A1 z ryczałtowym poziomem odpłatności;
- tobramycyna jest objęta refundacją w programie lekowym B.27 w grupie limitowej 1081.0 z poziomem odpłatności bezpłatny;
- lewofloksacyna jest objęta refundacją w programie lekowym B.27 w grupie limitowej 1234.0 z poziomem odpłatności bezpłatny;
- dornaza alfa jest objęta refundacją w ramach katalogu A1 z ryczałtowym poziomem odpłatności;
- bromek ipratropium jest objęty refundacją w ramach katalogu A1 z ryczałtowym poziomem odpłatności;
- fenoterol + bromek ipratropium jest objęty refundacją w ramach katalogu A1 z ryczałtowym poziomem odpłatności;
- enzymy trzustkowe są objęte refundacją w ramach katalogu A1 z poziomem odpłatności bezpłatny do limitu;
- kwas ursodeoksycholowy jest objęty refundacją w ramach katalogu A1 z 30% poziomem odpłatności;
- środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego są objęte refundacją w ramach katalogu A2 z ryczałtowym poziomem odpłatności.

Wymienione wyżej produkty objęte refundacją w ramach katalogów A1 oraz A2, jak również produkty dostępne w programie lekowym B.27 są stosowane w ramach leczenia objawowego mukowiscydozy. Mają zatem inny mechanizm działania niż produkty dostępne w programie B.112 działające na przyczynę choroby. W ramach niniejszej analizy, produkty te zostały zaliczone do standardu postępowania (SoC, ang. *Standard of Care*). Zarówno zakres, jak i czas stosowania poszczególnych produktów zależy jest od indywidualnej sytuacji poszczególnych pacjentów. Z medycznego punktu widzenia nie ma zatem możliwości wybrania któregośkolwiek z nich jako właściwego komparatora dla ocenianej terapii skojarzonej Kaftrio+Kalydeco. Co więcej, nie ma jednoznacznych dowodów klinicznych potwierdzających możliwość całkowitej rezygnacji z leczenia objawowego przez pacjentów stosujących modulatory CFTR. Zatem jako komparatory w niniejszej analizie, zgodnie z danymi przedstawionymi w Tab. 19 wybrano modulatory CFTR dedykowane poszczególnym pacjentom z uwagi na ich wiek oraz posiadane mutacje, jak również szeroko rozumiany standard postępowania (SoC), który może być stosowany u wszystkich pacjentów z mukowiscydozą w zakresie odpowiadającym indywidualnym potrzebom chorych.

4.3 Charakterystyka wybranych komparatorów

4.3.1 Iwakaftor

4.3.1.1 Zarejestrowane wskazania

Produkt leczniczy Kalydeco w postaci tabletek jest wskazany do stosowania:

- w monoterapii u dorosłych, młodzieży i dzieci z mukowiscydozą (ang. *Cystic Fibrosis*, CF) w wieku 6 lat i starszych oraz o masie ciała 25 kg i większej, z mutacją R117H genu CFTR lub jedną z następujących mutacji bramkowania (klasy III) genu mukowiscydozowego przezłonowego regulatora przewodnictwa (ang. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, CFTR): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N lub S549R.
- w schemacie leczenia skojarzonego z tabletkami zawierającymi tezakaftor i iwakaftor w leczeniu dorosłych, młodzieży i dzieci z mukowiscydozą (CF) w wieku 6 lat i starszych, którzy są homozygotami pod względem mutacji F508del lub którzy są heterozygotami pod względem mutacji F508del i mają jedną z następujących mutacji genu CFTR: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G i 3849+10kbC→T.

Produkt leczniczy Kalydeco w postaci granulatu jest wskazany do stosowania:

- w monoterapii u niemowląt w wieku co najmniej 4 miesięcy, małych dzieci i dzieci z mukowiscydozą (ang. *Cystic Fibrosis*, CF) o masie ciała od 5 kg do mniej niż 25 kg, z mutacją R117H genu CFTR lub jedną z następujących mutacji bramkowania genu CFTR (klasy III): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N lub S549R;

4.3.1.2 Dawkowanie i sposób podania

Podanie doustne.

Tab. 20. Zalecenia dotyczące dawkowania - iwakaftor w monoterapii.

Wiek	Masa ciała	Dawka poranna	Dawka wieczorna
6 lat i powyżej	≥25 kg	Jedna tabletkę zawierająca 150 mg iwakaftoru	Jedna tabletkę zawierająca 150 mg iwakaftoru
4 miesiące do poniżej 6 miesięcy	≥5 kg	Jedna saszetkę granulatu zawierająca 25 mg iwakaftoru	Jedna saszetkę granulatu zawierająca 25 mg iwakaftoru

Wiek	Masa ciała	Dawka poranna	Dawka wieczorna
6 miesięcy i powyżej (do 6 lat)	≥5 kg do <7 kg	Jedna saszetka granulatu zawierająca 25 mg iwakaftoru	Jedna saszetka granulatu zawierająca 25 mg iwakaftoru
	≥7 kg do <14 kg	Jedna saszetka granulatu zawierająca 50 mg iwakaftoru	Jedna saszetka granulatu zawierająca 50 mg iwakaftoru
	≥14 kg do <25 kg	Jedna saszetka granulatu zawierająca 75 mg iwakaftoru	Jedna saszetka granulatu zawierająca 75 mg iwakaftoru
	≥25 kg	W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z ChPL produktu Kalydeco w postaci tabletek	

4.3.1.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne produkty stosowane w chorobach układu oddechowego, kod ATC:R07AX02

Mechanizm działania

Iwakaftor wzmacnia działanie białka CFTR, tj. in vitro iwakaftor zwiększa światło kanału CFTR, zwiększając w ten sposób transport jonów chlorkowych w przypadku występowania określonych mutacji bramkowania powodujących zmniejszenie, w porównaniu do prawidłowego białka CFTR, prawdopodobieństwa otwarcia kanału. Iwakaftor zwiększał również prawdopodobieństwo otwarcia kanału przy mutacji R117H genu CFTR, przy której istnieje małe prawdopodobieństwo otwarcia kanału (zmniejszenie światła kanału jonowego), jak również zmniejszenie amplitudy przepływu przez kanał (przewodność). Mutacja G970R powoduje nieprawidłowości splicingu, co skutkuje niewielką ilością lub brakiem białka CFTR na powierzchni komórki. Może to wyjaśniać wyniki obserwowane u pacjentów z tą mutacją w badaniu 5. Odpowiedzi obserwowane in vitro dla pojedynczych kanałów metodą „patch clamp” z wykorzystaniem błon z komórek gryzoni wykazujących ekspresję białka CFTR z

mutacjami niekoniecznie korelują z odpowiedzią farmakodynamiczną obserwowaną in vivo (np. stężenie jonów chlorkowych w pocie) lub korzyściami klinicznymi. Dokładny mechanizm wzmocnienia przez iwakaftor działania niezmutowanego białka CFTR i niektórych zmutowanych postaci tego białka w zakresie zwiększenia światła kanałów jonowych nie został dokładnie poznany.

4.3.1.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.3.1.5 Przedawkowanie

Nie istnieje specyficzne antidotum w przypadku przedawkowania iwakaftoru. W razie przedawkowania należy zastosować ogólne leczenie wspomagające, włącznie z monitorowaniem parametrów czynności życiowych, przeprowadzaniem testów czynności wątroby i obserwacją stanu klinicznego pacjenta.

4.3.1.6 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęściej występujących działań niepożądanych u pacjentów w wieku 6 lat i starszych, otrzymujących iwakaftor, należą: ból głowy (23,9%), ból jamy ustnej i gardła (22,0%), zakażenie górnych dróg oddechowych (22,0%), niedrożność nosa (20,2%), ból brzucha (15,6%), zapalenie jamy nosowo-gardłowej (14,7%), biegunka (12,8%), zawroty głowy (9,2%), wysypka (12,8%) oraz bakterie w płwocinie (12,8%). Zwiększona aktywność aminotransferaz wystąpiła u 12,8% pacjentów otrzymujących iwakaftor wobec 11,5% pacjentów otrzymujących placebo. U pacjentów w wieku od 2 do mniej niż 6 lat najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: niedrożność nosa (26,5%), zakażenie górnych dróg oddechowych (23,5%), zwiększona aktywność aminotransferaz (14,7%), wysypka (11,8%) oraz bakterie w płwocinie (11,8%). Ciężkie działania niepożądane obejmowały ból brzucha (0,9%) oraz zwiększoną aktywność aminotransferaz (1,8%) u pacjentów otrzymujących iwakaftor, a ciężkie działania niepożądane w postaci wysypki zgłaszano u 1,5% pacjentów w wieku 12 lat i starszych otrzymujących iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor w schemacie leczenia skojarzonego.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W Tab. 21 przedstawiono działania niepożądane obserwowane u pacjentów otrzymujących iwakaftor w monoterapii w badaniach klinicznych (kontrolowanych placebo i niekontrolowanych). W badaniach tych czas ekspozycji na iwakaftor wynosił od 16 do 144 tygodni. Dodatkowe działania niepożądane obserwowane podczas stosowania iwakaftoru w schemacie zawierającym tezakaftor i iwakaftor i (lub) iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor również wymieniono w Tab. 21. Częstość występowania działań niepożądanych została określona w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt

często (1/1000 do <1/100), rzadko (1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tab. 21. Działania niepożądane.

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie górnych dróg oddechowych	bardzo często
	Zapalenie jamy nosowo-gardłowej	bardzo często
	Grypa [†]	często
	Zapalenie błony śluzowej nosa	często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipoglikemia [†]	często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	bardzo często
	Zawroty głowy	bardzo często
Zaburzenia ucha i błędnika	Ból ucha	często
	Uczucie dyskomfortu w uchu	często
	Szumy w uszach	często
	Przekrwienie błony bębenkowej	często
	Zaburzenia czynności układu przedsionkowego	często
	Niedrożność przewodu słuchowego	niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Ból jamy ustnej i gardła	bardzo często
	Niedrożność nosa	bardzo często
	Zaburzenia oddychania [†]	często
	Wodnisty katar [†]	często
	Niedrożność zatok	często
	Zaczerwienienie gardła	często
Świszczący oddech [†]	niezbyt często	
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha	bardzo często
	Biegunka	bardzo często
	Ból w nadbrzuszu [†]	często

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
	Wzdęcia [†]	często
	Nudności [†]	często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększona aktywność aminotransferaz	bardzo często
	Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej [†]	bardzo często
	Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej [†]	często
	Uszkodzenie wątroby [^]	nieznana
	Zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej [^]	nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	bardzo często
	Trądzik [†]	często
	Świąd [†]	często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Guzy piersi	często
	Zapalenie piersi	niezbyt często
	Ginekomastia	niezbyt często
	Zaburzenia brodawek sutkowych	niezbyt często
	Ból brodawki sutkowej	niezbyt często
Badania diagnostyczne	Bakterie w płwocinie	bardzo często
	Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi [†]	często
	Zwiększone ciśnienie krwi [†]	niezbyt często

[†] Działania niepożądane oraz częstość występowania zgłaszane w badaniach klinicznych dotyczących iwakaftoru w schemacie leczenia skojarzonego zawierającym tezakaftor i iwakaftor.

[†] Działania niepożądane oraz częstość występowania zgłaszane w badaniach klinicznych dotyczących iwakaftoru w schemacie leczenia skojarzonego zawierającym iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor.

[^] W danych zgromadzonych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki uszkodzenia wątroby (zwiększenia aktywności ALAT i AspAT oraz stężenia bilirubiny całkowitej) w czasie stosowania iwakaftoru w schemacie leczenia skojarzonego z iwakaftorem, tezakaftorem i eleksakaftorem, w tym niewydolność wątroby prowadzącą do przeszczepienia narządu u pacjenta z wcześniej istniejącą marskością wątroby i nadciśnieniem wrotnym. Na podstawie dostępnych danych nie można określić częstości.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania iwakaftoru w monoterapii oceniano u 6 pacjentów w wieku od 4 miesięcy do poniżej 6 miesięcy, 11 pacjentów w wieku od 6 miesięcy do poniżej 12 miesięcy, 19 pacjentów w wieku od 12 miesięcy do poniżej 24 miesięcy, 34 pacjentów w wieku od 2 do

mniej niż 6 lat, 61 pacjentów w wieku od 6 do mniej niż 12 lat oraz 94 pacjentów w wieku od 12 do mniej niż 18 lat.

Profil bezpieczeństwa iwakaftoru (w monoterapii lub w schematach leczenia skojarzonego) jest zasadniczo podobny w grupie dzieci i młodzieży i jest także podobny u dorosłych pacjentów.

Częstość występowania zwiększonej aktywności aminotransferaz (ALAT lub AspAT) obserwowana w badaniach 2, 5 i 6 (pacjenci w wieku od 6 lat do poniżej 12 lat), badaniu 7 (pacjenci w wieku 2 lat do poniżej 6 lat) i badaniu 8 (pacjenci w wieku od 4 miesięcy do poniżej 24 miesięcy) podano w Tab. 22. W badaniach kontrolowanych placebo częstość występowania zwiększonej aktywności aminotransferaz była podobna w grupie leczonej iwakaftorem (15,0%) i w grupie placebo (14,6%).

Maksymalne stężenia w wynikach testów czynności wątroby były ogółem większe u dzieci i młodzieży niż u starszych pacjentów. We wszystkich populacjach zwiększone wyniki testów czynności wątroby powróciły do wartości początkowych po przerwaniu leczenia, a w niemal wszystkich przypadkach przerwania leczenia ze względu na zwiększenie aktywności aminotransferaz, a następnie wznowienia leczenia, z powodzeniem powrócono do podawania iwakaftoru. Obserwowano przypadki sugerujące wystąpienie objawów po ponownym podaniu.

W badaniu 7 u jednego pacjenta trwale przerwano podawanie iwakaftoru. W badaniu 8 u żadnego z pacjentów nie zaobserwowano zwiększonego stężenia bilirubiny całkowitej i żaden nie przerwał leczenia iwakaftorem z powodu zwiększonej aktywności aminotransferaz w którejkolwiek z kohort wyodrębnionych według wieku.

Tab. 22. Zwiększenie aktywności aminotransferaz u pacjentów w wieku od 4 miesięcy do <12 lat leczonych iwakaftorem w monoterapii.

	Liczba	% pacjentów >3 × GGN	% pacjentów >5 × GGN	% pacjentów >8 × GGN
6 do <12 lat	40	15,0% (6)	2,5% (1)	2,5% (1)
2 do <6 lat	34	14,7% (5)	14,7% (5)	14,7% (5)
12 do <24 miesięcy	18	27,8% (5)	11,1% (2)	11,1% (2)
6 do <12 miesięcy	11	9,1% (1)	0,0% (0)	0,0% (0)
4 do <6 miesięcy	6	0,0% (0)	0,0% (0)	0,0% (0)

4.3.1.7 Kompetencje personelu medycznego

Produkt Kalydeco powinien być przepisywany jedynie przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu mukowiscydozy.

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.

W razie jakichkolwiek wątpliwości pacjent lub opiekun chorego powinni zwrócić się do personelu medycznego (lekarza lub farmaceuty).

4.3.2 Lumakaftor/iwakaftor

4.3.2.1 Zarejestrowane wskazania

Produkt leczniczy Orkambi w postaci granulatu wskazany jest w leczeniu mukowiscydozy (ang. *cystic fibrosis*, CF) u pacjentów w wieku 1 roku i starszych z homozygotyczną mutacją F508del genu mukowiscydozowego przezłonowego regulatora przewodnictwa (ang. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, CFTR).

4.3.2.2 Dawkowanie i sposób podania

Podanie doustne.

Tab. 23. Zalecenia dotyczące dawkowania.

Wiek	Masa ciała	Moc	Dawka poranna	Dawka wieczorna
1 do <2 lat	7 kg do <9 kg	lumakaftor 75 mg/iwakaftor 94 mg	1 saszetka	1 saszetka
	9 kg do <14 kg	lumakaftor 100 mg/iwakaftor 125 mg	1 saszetka	1 saszetka
	≥14 kg	lumakaftor 150 mg/iwakaftor 188 mg	1 saszetka	1 saszetka
2 do 5 lat	<14 kg	lumakaftor 100 mg/iwakaftor 125 mg	1 saszetka	1 saszetka

Wiek	Masa ciała	Moc	Dawka poranna	Dawka wieczorna
	≥14 kg	lumakaftor 150 mg/iwakaftor 188 mg	1 saszetka	1 saszetka

4.3.2.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki stosowane w chorobach układu oddechowego; kod ATC: R07AX30.

Mechanizm działania

Białko CFTR tworzy kanał chlorkowy i obecne jest na powierzchni komórek nabłonkowych wielu narządów. Mutacja F508del wpływa na białko CFTR na wiele sposobów, przede wszystkim zaburzając przetwarzanie białek i transport komórkowy, co prowadzi do zmniejszenia ilości białka CFTR na powierzchni komórki. Białko F508del-CFTR, które w niewielkiej ilości dociera do powierzchni komórki, charakteryzuje się niewielkim prawdopodobieństwem otwarcia kanału (upośledzone bramkowanie kanału). Lumakaftor jest substancją korygującą białko CFTR, która działa bezpośrednio na białko F508del-CFTR, usprawniając przetwarzanie i transport komórkowy białka, dzięki czemu zwiększa się ilość funkcjonalnego białka CFTR na powierzchni komórki. Iwakaftor jest substancją wzmacniającą działanie białka CFTR, która nasila transport jonów chlorkowych poprzez zwiększenie prawdopodobieństwa otwarcia kanału (lub bramkowania) tworzonego przez białko CFTR na powierzchni komórki. Wynikiem skojarzonego działania lumakaftoru i iwakaftoru jest zwiększenie ilości oraz nasilenie działania białka F508del-CFTR na powierzchni komórki, czego skutkiem jest zwiększony transport jonów chlorkowych. Dokładne mechanizmy, za pomocą których lumakaftor usprawnia przetwarzanie i transport komórkowy białka F508del-CFTR, a iwakaftor wzmacnia działanie białka F508del-CFTR, nie zostały poznane.

4.3.2.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.3.2.5 Przedawkowanie

Nie istnieje specjalne antidotum w przypadku przedawkowania lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem. Leczenie przedawkowania polega na zastosowaniu ogólnego leczenia podtrzymującego obejmującego monitorowanie czynności życiowych oraz obserwację stanu klinicznego pacjenta.

4.3.2.6 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęściej występujących działań niepożądanych należą: duszność (14,0%) , biegunka (11,0%) oraz nudności (10,2%) .

Ciężkie działania niepożądane obejmowały objawy ze strony wątroby i dróg żółciowych, np. zwiększoną aktywność aminotransferaz (0,5%), cholestatyczne zapalenie wątroby (0,3%) oraz encefalopatię wątrobową (0,1%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W Tab. 24 przedstawiono działania niepożądane zidentyfikowane w trakcie 24-tygodniowych, kontrolowanych placebo badań klinicznych fazy III (badania 809-103 i 809-104) z udziałem pacjentów w wieku 12 lat i starszych oraz w trakcie 24-tygodniowego, kontrolowanego placebo badania z udziałem pacjentów w wieku od 6 do poniżej 12 lat (badanie 809-109), z homozygotyczną mutacją *F508del* genu *CFTR*. Działania niepożądane wymienione są zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz według częstości występowania. Działania niepożądane obserwowane podczas leczenia wyłącznie iwakaftorem również wymieniono w Tab. 24. Działania niepożądane uszeregowano zgodnie z klasyfikacją częstości występowania MedDRA: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 24. Działania niepożądane.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	bardzo często	Zapalenie jamy nosowej i gardła*
	często	Zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie błony śluzowej nosa
Zaburzenia naczyniowe	niezbyt często	Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia układu nerwowego	bardzo często	Ból głowy, zawroty głowy*
	niezbyt często	Encefalopatia wątrobową†
Zaburzenia ucha i błędnika	często	Ból ucha*, uczucie dyskomfortu w uchu*, szumy w uszach*, przekrwienie błony bębenkowej*, zaburzenia czynności układu przedsionkowego*
	niezbyt często	Niedrożność przewodu słuchowego*
	bardzo często	Niedrożność nosa, duszność, mokry kaszel, wzmożone wydzielanie płwociny

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	często	Nieprawidłowe oddychanie, ból jamy ustnej i gardła, niedrożność zatok*, wyciek wodnisty z nosa, zaczerwienienie gardła*, skurcz oskrzeli
Zaburzenia żołądka i jelit	bardzo często	Ból brzucha*, ból w nadbrzuszu, biegunka, nudności
	często	Wzdęcia, wymioty
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	często	Podwyższona aktywność aminotransferaz wątrobowych
	niezbyt często	Cholestatyczne zapalenie wątroby†
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	często	Wysypka
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	często	Nieregularne krwawienia miesięczkowe, bóle menstruacyjne, krwotok maciczny, guzy piersi*
	niezbyt często	Obfite krwawienie miesięczkowe, brak miesiączki, krwawienia miesięczne występujące częściej niż fizjologicznie, zapalenie piersi*, ginekomastia*, zaburzenia brodawek sutkowych*, ból brodawki sutkowej*, rzadko występujące krwawienia miesięczne
Badania diagnostyczne	bardzo często	Bakterie w płwocinie*
	często	Zwiększona aktywność kinazy fosfokreatynowej we krwi
	niezbyt często	Podwyższone ciśnienie tętnicze

*Działania niepożądane oraz częstości obserwowane u pacjentów w badaniach klinicznych dotyczących iwakaftoru w monoterapii.

† 1 pacjent z 738

‡ 2 pacjentów z 738

Dzieci i młodzież

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem oceniano u 46 pacjentów w wieku od 1 roku do poniżej 2 lat (badanie 809-122), 60 pacjentów w wieku od 2 do 5 lat (badanie 809-115), 161 pacjentów w wieku od 6 do poniżej 12 lat (badania 809-011 i 809-109) oraz u 194 pacjentów w wieku od 12 do 17 lat, z CF z homozygotyczną mutacją F508del, którzy otrzymywali lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem w ramach badań klinicznych. Pacjenci w wieku od 12 do 17 lat wzięli udział w badaniach 809-103 i 809-104.

Ogólny profil bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży na ogół pokrywa się z profilem bezpieczeństwa u dorosłych pacjentów. W populacjach obejmujących dzieci i młodzież zgłaszane są nieliczne wybrane działania niepożądane.

Dane dotyczące długoterminowego bezpieczeństwa stosowania pochodzące z trwającego 96 tygodni uzupełniającego badania przedłużonego (badanie 809-116) z udziałem 57 pacjentów w wieku 2 lat i starszych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR były zasadniczo zgodne z wynikami trwającego 24 tygodnie badania poprzedzającego prowadzonego u pacjentów w wieku od 2 do 5 lat (badanie 809-115) oraz danymi o bezpieczeństwie dotyczącymi pacjentów w wieku od 6 do poniżej 12 lat.

Dane dotyczące długoterminowego bezpieczeństwa stosowania pochodzące z trwającego 96 tygodni uzupełniającego badania przedłużonego z udziałem 239 pacjentów w wieku 6 lat i starszych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR (badanie 809-110) były zasadniczo zgodne z wynikami trwających 24 tygodnie badań poprzedzających prowadzonych u pacjentów w wieku od 6 do poniżej 12 lat (badania 809-011 i 809-109).

4.3.2.7 Kompetencje personelu medycznego

Produkt Orkambi powinien być przepisywany jedynie przez lekarzy doświadczonych w leczeniu CF.

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.

W razie jakichkolwiek wątpliwości pacjent lub opiekun chorego powinni zwrócić się do personelu medycznego (lekarza lub farmaceuty).

4.3.3 Tezakaftor/iwakaftor

4.3.3.1 Zarejestrowane wskazania

Produkt leczniczy Symkevi jest wskazany do stosowania w schemacie leczenia skojarzonego z iwakaftorem w postaci tabletek w leczeniu pacjentów chorych na mukowiscydozę w wieku co najmniej 6 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del lub którzy są heterozygotyczni pod względem mutacji F508del i mają jedną z następujących mutacji genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa (ang. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, CFTR): P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G i 3849+10kbC→T.

4.3.3.2 Dawkowanie i sposób podania

Podanie doustne.

Tab. 25. Zalecenia dotyczące dawkowania.

Wiek	Masa ciała	Dawka poranna	Dawka wieczorna
6 do <12 lat	<30 kg	Jedna tabletk zawierająca 50 mg tezakaftoru/75 mg iwakaftoru	Jedna tabletk zawierająca 75 mg iwakaftoru
	≥30 kg	Jedna tabletk zawierająca 100 mg tezakaftoru/150 mg iwakaftoru	Jedna tabletk zawierająca 150 mg iwakaftoru
≥ 12 lat	-	Jedna tabletk zawierająca 100 mg tezakaftoru/150 mg iwakaftoru	Jedna tabletk zawierająca 150 mg iwakaftoru

4.3.3.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne produkty stosowane w chorobach układu oddechowego, kod ATC:R07AX31

Mechanizm działania

Tezakaftor jest wybiórczym korektorem CFTR, który wiąże się z pierwszą domeną obejmującą błonę (ang. *first membrane spanning domain*, MSD-1) białka CFTR. Tezakaftor ułatwia przetwarzanie i transport na poziomie komórkowym normalnych oraz wielu zmutowanych postaci białka CFTR (w tym F508del-CFTR), zwiększając ilość białka CFTR dostarczanego na powierzchnię komórki, co prowadzi do zwiększenia transportu jonów chlorkowych w warunkach *in vitro*. Iwakaftor wzmacnia działanie białka CFTR, tj. zwiększa prawdopodobieństwo otwarcia się kanału CFTR na powierzchni komórki (wpływa na bramkowanie), zwiększając w ten sposób transport jonów chlorkowych. Aby iwakaftor mógł działać, białko CFTR musi być obecne na powierzchni komórki. Iwakaftor może wzmacniać działanie białka CFTR dostarczanego na powierzchnię komórki dzięki tezakaftorowi, prowadząc do dodatkowego zwiększenia transportu jonów chlorkowych w porównaniu z dowolną z tych substancji czynnych podawanych w monoterapii. Substancje czynne w skojarzeniu działają na nieprawidłowe białko CFTR, zwiększając ilość i aktywność białka CFTR na powierzchni komórek i w następstwie zwiększając grubość warstwy płynu na powierzchni tkanek układu oddechowego oraz częstość ruchu rzęsek komórek ludzkiego nabłonka oskrzelowego w badaniach *in vitro* (ang. *human bronchial epithelial cells*, HBE) pochodzących od pacjentów chorych na mukowiscydozę, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del. Dokładne mechanizmy, dzięki którym tezakaftor usprawnia przetwarzanie i transport komórkowy białka F508del-CFTR, a iwakaftor wzmacnia działanie białka F508del-CFTR, są nieznane.

4.3.3.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.3.3.5 Przedawkowanie

Nie są znane zagrożenia związane z przedawkowaniem produktu leczniczego Symkevi i nie ma swoistego antidotum w przypadku przedawkowania. W razie przedawkowania należy zastosować ogólne leczenie wspomagające, w tym monitorowanie parametrów czynności życiowych i obserwację stanu klinicznego pacjenta.

4.3.3.6 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy otrzymywali produkt leczniczy Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem, określonymi na podstawie badań klinicznych III fazy, były ból głowy (14% w porównaniu z 11% w przypadku placebo) oraz zapalenie nosa i gardła (12% w porównaniu z 10% w przypadku placebo)..

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W Tab. 26 zestawiono działania niepożądane obserwowane podczas leczenia produktem leczniczym Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem i podczas leczenia iwakaftorem w monoterapii w badaniach klinicznych. Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 26. Działania niepożądane.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie nosa i gardła*	bardzo często
	Zapalenie błony śluzowej nosa	często
Zaburzenia psychiczne	Depresja	nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy*, zawroty głowy*	bardzo często

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość
Zaburzenia ucha i błędnika	Ból ucha, uczucie dyskomfortu w uchu, szumy uszne, przekrwienie błony bębenkowej, zaburzenia czynności układu przedsionkowego	często
	Niedrożność ucha	niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Ból jamy ustnej i gardła, niedrożność nosa	bardzo często
	Niedrożność zatok*, zaczerwienienie gardła	często
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha, biegunka	bardzo często
	Nudności*	często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększona aktywność aminotransferaz	bardzo często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	bardzo często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zmiana guzkowata w piersi	często
	Zapalenie piersi, ginekomastia, zaburzenia w obrębie brodawki sutkowej, ból w obrębie brodawki sutkowej	niezbyt często
Badania diagnostyczne	Obecność bakterii w płwocinie	bardzo często

*Działania niepożądane obserwowane w trakcie badań klinicznych z zastosowaniem iwakaftoru i tezakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem.

Dane na temat bezpieczeństwa pochodzące od 1042 osób dorosłych i 130 dzieci w wieku od 6 do poniżej 12 lat, którzy otrzymywali produkt leczniczy Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem przez okres dodatkowych 96 tygodni w dwóch badaniach z powtórным udziałem badanych, dotyczących długookresowego bezpieczeństwa i skuteczności (odpowiednio badanie 661-110 i badanie 661-116 część A), były zgodne z danymi na temat bezpieczeństwa uzyskanymi w kontrolowanych placebo badaniach III fazy.

4.3.3.7 Kompetencje personelu medycznego

Produkt leczniczy Symkevi powinien być przepisywany jedynie przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu mukowiscydozy.

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.

W razie jakichkolwiek wątpliwości pacjent lub opiekun chorego powinni zwrócić się do personelu medycznego (lekarza lub farmaceuty).

4.3.4 Standardowe leczenie

Modulatory CFTR są stosowane jako **terapia dodana** do standardowego leczenia (SoC, z ang. *Standard of Care*), tj. zindywidualizowanego leczenia objawowego. W przypadku populacji, gdzie obecna jest refundacja modulatorów CFTR, SoC nie został wskazany jako komparator podstawowy, ponieważ działania SoC ma charakter niespecyficzny i objawowy w przeciwieństwie do produktów dostępnych w programie B.112 działające na przyczynę choroby. W przypadku populacji, gdzie modulatory CFTR nie są refundowane, SoC jest wskazany jako komparator. Aktualnie w wykazie leków refundowanych w objawowym leczeniu mukowiscydozy znajdują się antybiotyki doustne (azytromycyna) i wziewne (kolistyna, tobramycyna, lewofloksacyna); leki mukolityczne (dornaza alfa); leki wziewne rozszerzające oskrzela (bromek ipratropium, fenoterol + bromek ipratropium); enzymy trzustkowe; kwas ursodeoksycholowy oraz środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego [Obwieszczenie MZ]. Terapia skojarzona lekami Kaftrio i Kalydeco będzie stosowana jako **leczenie dodane** do leczenia standardowego (objawowego). Możliwym długofalowym efektem wdrożenia wnioskowanej terapii przyczynowej jest ograniczenie stosowania terapii objawowych (w zależności od postępu choroby, tj., jeżeli nie doszło do nieodwracalnych zmian w narządach).

5 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [AOTMiT 2016], zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające ważną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

W badaniu obserwacyjnym AURORA 2-5 oceniano skuteczność i bezpieczeństwo terapii IVA/TEZ/ELX w skojarzeniu z IVA w populacji chorych na mukowiscydozę homozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR oraz heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR z mutacją MF w wieku 2-5 lat.

Ocenę skuteczności przeprowadzono w oparciu o następujące punkty końcowe:

- zmiana stężenia chlorku w pocie,
- zmiana LCl_{2,5},
- obserwowany wskaźnik PEx,
- zmiana BMI,
- zmiana elastazy-1 w kale,

W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono:

- zdarzenia niepożądane.

W badaniu obserwacyjnym AURORA 6-11 oceniano skuteczność i bezpieczeństwo terapii IVA/TEZ/ELX+IVA w populacji chorych na mukowiscydozę homozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR oraz heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR z mutacją MF w wieku 6-11 lat.

Ocenę skuteczności przeprowadzono w oparciu o następujące punkty końcowe:

- zmiana stężenia chlorku w pocie,
- zmiana BMI,
- zmiana procentu przewidywanej FEV1,
- zmiana LCl_{2.5};

W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono:

- zdarzenia niepożądane;

W ocenie jakości życia uwzględniono:

- wynik domeny oddechowej CFQ-R.

W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu GALILEO oceniano skuteczność i bezpieczeństwo terapii IVA/TEZ/ELX+IVA w populacji chorych na mukowiscydozę heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR z mutacją MF w wieku 6-11 lat.

Ocenę skuteczności przeprowadzono w oparciu o następujące punkty końcowe:

- zmiana stężenia chlorku w pocie,
- zmiana procentu przewidywanej FEV1,
- zmiana LCl_{2.5};

W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono:

- działania niepożądane;

W ocenie jakości życia uwzględniono:

- wynik domeny oddechowej CFQ-R.

W randomizowanym, aktywnie kontrolowanym, podwójnie ślepych badaniu AURORA F/RF F/G oceniano skuteczność i bezpieczeństwo terapii IVA/TEZ/ELX+IVA w populacji chorych na mukowiscydozę heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR z mutacją RF lub G w wieku ≥12 lat.

Ocenę skuteczności przeprowadzono w oparciu o następujące punkty końcowe:

- zmiana stężenia chlorku w pocie;
- zmiana procentu przewidywanej FEV1;

W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono:

- działania niepożądane;

W ocenie jakości życia uwzględniono:

- wynik domeny oddechowej CFQ-R.

Przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwalają na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia. Zgodnie z metodologią GRADE, spośród wymienionych wyżej punktów końcowych wybrano 7, których ocena ma kluczowe znaczenie dla analizy wnioskowanej technologii w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa. W wyborze punktów końcowych do analizy GRADE wzorowano się na wcześniejszych opracowaniach w wtórnych, w tym przeglądach Cochrane dla zastosowania modulatorów genu CFTR w leczeniu mukowiscydozy. Poniżej przedstawiono punkty końcowe uwzględnione w ramach oceny GRADE wraz z wagami poszczególnych punktów [GRADE].

Tab. 27. Wagi punktów końcowych wg GRADE.

Punkt końcowy	Waga punktu słownie	Waga punktu numerycznie
LCl _{2.5}	Krytyczna	8
ppFEV1	Krytyczna	8
CFQ-R	Krytyczna	7
PEX	Krytyczna	7
Poważne AEs	Krytyczna	7
AEs ogółem	Wysoka	6
SwCl	Wysoka	6

6 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączono poprawnie zaprojektowane, randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną (badania RCT, ang. *randomized controlled trial*) bezpośrednio porównujące eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor z iwakaftorem lub lumakaftorem/iwakaftorem lub tezafaktorem/iwafaktorem + iwafaktorem lub SoC lub, w przypadku braku ww. doniesień - badania obserwacyjne. Uwzględniano także opracowania wtórne spełniające kryteria przeglądów systematycznych (tj. prace, w których przeszukiwania co najmniej dwóch baz danych dokonało co najmniej dwoje badaczy) oraz opracowania dotyczące efektywności praktycznej, tj. badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor w analizowanej populacji pacjentów.

7 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania terapii skojarzonej Kaftrio® + Kalydeco® (eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 2 lat z przynajmniej jedną mutacją F508del genu CFTR z wyłączeniem pacjentów od 12 roku życia, dla których terapia ta już jest dostępna w programie B.112 (pacjenci oznaczeni jako F/F oraz F/MF)., Również ocena aspektów ekonomicznych (w zależności od wyników analizy klinicznej poprzez analizę efektywności kosztowej lub minimalizację kosztów) oraz wpływu na budżet związanych z pozytywną decyzją refundacyjną stanowią cel niniejszej analizy.

Określony w ramach analizy schemat PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study type*) przedstawiono w Tab. 28.

Tab. 28. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	<p>Pacjenci chorzy na mukowiscydozę:</p> <ul style="list-style-type: none"> w wieku od 2 do poniżej 6 lat z przynajmniej jedną mutacją F508del (produkt leczniczy Kaftrio+Kalydeco w postaci granulatu); w wieku od 6 do poniżej 12 lat z przynajmniej jedną mutacją F508del (produkt leczniczy Kaftrio+Kalydeco w postaci tabletek); od 12 roku życia z mutacją F508del na jednym allelu i mutacją inną niż F508del lub mutacją funkcji minimalnej (MF) na drugim allelu (dla produkt leczniczy Kaftrio w postaci tabletek).
Interwencja (I)	eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor
Komparator (C)	<p>iwakaftor - pacjenci od 2 roku życia heterozygotyczni pod względem mutacji F508del i mający mutację bramkującą na drugim allelu;</p> <p>lumakaftor/iwakaftor - pacjenci od 2 do poniżej 6 roku życia homozygotyczni pod względem mutacji F508del;</p> <p>tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor- pacjenci od 6 roku życia homozygotyczni pod względem mutacji F508del lub heterozygotyczni pod względem mutacji F508del i mający mutację rezydualną na drugim allelu;</p>

	<p>SoC - pacjenci od 2 do 12 roku życia heterozygotyczni pod względem mutacji F508del i mający mutację funkcji minimalnej na drugim allele, pacjenci od 2 do 6 roku życia heterozygotyczni pod względem mutacji F508del i mający mutację rezydualną na drugim allele oraz pacjenci od 2 do 12 roku życia heterozygotyczni pod względem mutacji F508del i mający inną mutację niż brakująca, rezydualna lub funkcji minimalnej genu CFTR.</p>
Efekty zdrowotne (O)	<p>skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana stężenia chlorku w pocie, • zmiana $LCI_{2,5}$, • obserwowany wskaźnik PEx, • zmiana BMI, • zmiana elastazy-1 w kale, • zmiana procentu przewidywanej FEV1; <p>bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • działania niepożądane; <p>jakość życia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wynik domeny oddechowej CFQ-R.
Typ badań (S)	<p>Opracowania pierwotne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną, lub w przypadku ich braku - badania obserwacyjne. <p>Opracowania wtórne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeglądy systematyczne lub metaanalizy spełniające kryteria przeglądu systematycznego. <p>Badania efektywności praktycznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jakiegokolwiek opracowania oceniające efektywność leku w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Aneks 1. Program lekowy

LECZENIE CHORYCH NA MUKOWISCYDOZĘ (ICD-10: E84)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>W ramach programu lekowego udostępnia się leczenie następującymi substancjami:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) <i>iwakaftorem w monoterapii,</i> 2) <i>lumakaftorem/ iwakaftorem,</i> 3) <i>tezakaftorem/ iwakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem,</i> 4) <i>eleksakaftorem/ tezakaftorem/ iwakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem,</i> <p><u>zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.</u></p> <p>1. Kryteria kwalifikacji</p>	<p>1. Dawkowanie</p> <p>1.1. Iwakaftor w monoterapii</p> <p>1.1.1. wiek 12 miesięcy i powyżej oraz masa ciała ≥ 7 kg do < 14 kg Granulat zawierający 50 mg co 12 godzin doustnie z posiłkiem zawierającym tłuszcz.</p> <p>1.1.2. wiek 12 miesięcy i powyżej oraz masa ciała ≥ 14 kg do < 25 kg Granulat zawierający 75 mg co 12 godzin doustnie z posiłkiem zawierającym tłuszcz.</p> <p>1.1.3. wiek 6 lat i powyżej oraz masa ciała ≥ 25 kg</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia</p> <p>1.1. W okresie do 1 tygodnia przed rozpoczęciem leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym). <p>1.2. W okresie do 3 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) test potowy; 2) badanie spirometryczne (u chorych, u których rozwój psychofizyczny i stan kliniczny gwarantuje prawidłowe przeprowadzenie testu); 3) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;

<p>Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2.1. albo 1.2.2. albo 1.2.3. albo 1.2.4.) dla poszczególnych terapii.</p> <p>1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) potwierdzone rozpoznanie mukowiscydozy; 2) pisemna zgoda pacjenta na udział w programie; 3) zgoda na monitorowanie efektów klinicznych leczenia na podstawie danych zebranych przez świadczeniodawcę lub płatnika w systemach informatycznych oraz w polskiej części Europejskiego Rejestru Mukowiscydozy (pacjent powinien zostać włączony do rejestru mukowiscydozy nie później niż 12 miesięcy od włączenia do programu); 4) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego; 5) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie, aktualne Charakterystyki Produktu Leczniczego; 6) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii. <p>1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia</p>	<p>Dawka poranna: Jedna tabletkę zawierająca 150 mg iwakaftoru.</p> <p>Dawka wieczorna: Jedna tabletkę zawierająca 150 mg iwakaftoru.</p> <p>1.2. Lumakaftor/ iwakaftor</p> <p>1.2.1. wiek 2 do 5 lat oraz masa ciała <14 kg</p> <p>Dawka poranna: 1 saszetka zawierająca lumakaftor 100 mg/ iwakaftor 125 mg.</p> <p>Dawka wieczorna: 1 saszetka zawierająca lumakaftor 100 mg/ iwakaftor 125 mg.</p> <p>1.2.2. wiek 2 do 5 lat oraz masa ciała ≥14 kg</p> <p>Dawka poranna: 1 saszetka zawierająca lumakaftor 150 mg/ iwakaftor 188 mg.</p> <p>Dawka wieczorna: 1 saszetka zawierająca lumakaftor 150 mg/ iwakaftor 188 mg.</p> <p>1.3. Tezakaftor/ iwakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem</p> <p>1.3.1. wiek 6 do <12 lat oraz masa ciała <30 kg</p> <p>Dawka poranna: 1 tabletkę zawierająca 50 mg tezakaftoru/ 75 mg iwakaftoru.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 4) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginowej; 5) oznaczanie stężenia bilirubiny w surowicy krwi; 6) badanie mikrobiologiczne płwociny lub wymazu z gardła; 7) konsultacja okulistyczna u pacjentów <18rż. <p>1.3. W okresie do 12 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) badanie obrazowe klatki piersiowej. <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) badania wykonywane po 24 i 48 tygodniach (+/- 6 dni) po rozpoczęciu leczenia: <ol style="list-style-type: none"> a) test potowy, b) badanie spirometryczne (u chorych u których rozwój psychofizyczny i stan kliniczny gwarantuje prawidłowe przeprowadzenie testu), c) badanie mikrobiologiczne płwociny lub wymazu z gardła;
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>1.2.1. pacjentów z mukowiscydozą iwakaftorem w monoterapii</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wiek 12 miesięcy i powyżej; 2) potwierdzone wystąpienie jednej z poniżej wymienionych mutacji, w przynajmniej 1 allelu genu CFTR: mutacja bramkująca genu CFTR (klasy III): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N lub S549R. <p>1.2.2. pacjentów z mukowiscydożą lumakaftorem/iwakaftorem</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wiek 2 lata i powyżej; 2) potwierdzone wystąpienie mutacji F508del genu CFTR na obu allelach. <p>1.2.3. pacjentów z mukowiscydożą tezakaftorem/iwakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wiek 6 lat i powyżej; 2) homozygotyczność pod względem mutacji F508del lub heterozygotyczność pod względem mutacji F508del i obecność jednej z następujących mutacji genu CFTR: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G i 3849+10kbc→T. <p>1.2.4. pacjentów z mukowiscydożą eleksakaftorem/tezakaftorem/iwakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem</p>	<p>Dawka wieczorna: 1 tabletkę zawierająca 75 mg iwakaftoru.</p> <p>1.3.2. wiek 6 do <12 lat oraz masa ciała ≥ 30 kg</p> <p>Dawka poranna: 1 tabletkę zawierająca 100 mg tezakaftoru/ 150 mg iwakaftoru.</p> <p>Dawka wieczorna: 1 tabletkę zawierająca 150 mg iwakaftoru.</p> <p>1.3.3. wiek ≥ 12 lat</p> <p>Dawka poranna: 1 tabletkę zawierająca 100 mg tezakaftoru/ 150 mg iwakaftoru.</p> <p>Dawka wieczorna: 1 tabletkę zawierająca 150 mg iwakaftoru.</p> <p>1.4. Eleksakaftor/ tezakaftor/ iwakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem</p> <p>1.4.1. wiek od 2 do poniżej 6 lat oraz masa ciała od 10 do <14 kg</p> <p>Dawka poranna: 1saszetka granulatu zawierająca 60 mg iwakaftoru, 40 mg tezakaftoru i 80 mg eleksakaftoru</p> <p>Dawka wieczorna: 1 saszetka granulatu zawierająca 59,5 mg iwakaftoru</p>	<ol style="list-style-type: none"> 2) badania wykonywane po 12, 24, 36 i 48 tygodniach (+/- 6 dni) po rozpoczęciu leczenia: <ol style="list-style-type: none"> a) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej i asparaginowej oraz bilirubiny; 3) badania wykonywane co 48 tygodni (+/- 14 dni), po 48 tygodniu od rozpoczęcia leczenia: <ol style="list-style-type: none"> a) test potowy, b) badanie spirometryczne (u chorych u których rozwój psychofizyczny i stan kliniczny gwarantuje prawidłowe przeprowadzenie testu), c) badanie mikrobiologiczne płwociny lub wymazu z gardła, d) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej i asparaginowej oraz bilirubiny, e) konsultacja okulistyczna u pacjentów <18rż, 4) badania wykonywane na każdej wizycie: <ol style="list-style-type: none"> a) pomiar ciśnienia tętniczego na każdej wizycie kontrolnej – dotyczy wyłącznie leczenia lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem. <p>Po każdym 48 tygodniach leczenia powyższymi terapiami należy dokonać oceny skuteczności leczenia</p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>1) wiek 2 lata i powyżej; 2) co najmniej jedna mutacja F508del genu mukowiscydozowego przez błonowego regulatora przewodnictwa .</p> <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego – dotyczy każdej z terapii w programie.</p> <p>2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie należy kontynuować do momentu podjęcia przez lekarza prowadzącego, doświadczonego w leczeniu mukowiscydozy, decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu zgodnie z kryteriami zakończenia udziału w programie przedstawionymi w punkcie 3.</p> <p>3. Kryteria wyłączenia z programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) brak skuteczności leczenia w ocenie trzyosobowego konsylium lekarskiego; 2) stan po przeszczepieniu płuc; 3) aktywność aminotransferazy alaninowej lub asparaginowej 5-krotnie większa od górnej granicy normy lub 3-krotnie 	<p>1.4.2. wiek od 2 do poniżej 6 lat oraz masa ciała ≥ 14 kg Dawka poranna: 1 saszetka granulatu zawierająca 75 mg iwakaftoru, 50 mg tezakaftoru i 100 mg eleksakaftoru Dawka wieczorna: 1 saszetka granulatu zawierająca 75 mg iwakaftoru</p> <p>1.4.3. wiek 6 do < 12 lat oraz masa ciała < 30 kg Dawka poranna: 2 tabletki zawierające 37,5 mg iwakaftoru, 25 mg tezakaftoru i 50 mg eleksakaftoru. Dawka wieczorna: 1 tabletkę zawierającą 75 mg iwakaftoru.</p> <p>1.4.4. wiek 6 do < 12 lat oraz masa ciała ≥ 30 kg Dawka poranna: 2 tabletki zawierające 75 mg iwakaftoru, 50 mg tezakaftoru i 100 mg eleksakaftoru. Dawka wieczorna: 1 tabletkę zawierającą 150 mg iwakaftoru.</p> <p>1.4.5. wiek 12 lat i powyżej Dawka poranna: 2 tabletki (każda zawierająca 75 mg iwakaftoru, 50 mg tezakaftoru i 100 mg eleksakaftoru).</p>	<p>w oparciu o niżej wymienione wskaźniki efektywności w odniesieniu do parametrów zmierzonych przed rozpoczęciem leczenia.</p> <p>Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona, w miarę możliwości, z wykorzystaniem tego samego rodzaju badań, który był zastosowany podczas kwalifikowania pacjenta do leczenia. Wykonane badania muszą pozwolić na obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.</p> <p><u>Wskaźniki efektywności mierzone po każdym 48 tygodniach leczenia (+/- 14 dni):</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ocena funkcji płuc na podstawie badań spirometrycznych, u chorych u których rozwój psychofizyczny i stan kliniczny gwarantuje prawidłowe przeprowadzenie odpowiedniego testu (np. FEV1, FVC, MMEF lub LCI 2,5%); 2) stężenie jonów chloru w pocie; 3) liczba hospitalizacji; 4) liczba zaostrzeń oskrzelowo-płucnych (leczonych dożylnie antybiotykami). <p>3. Monitorowanie programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>większa od górnej granicy normy z jednoczesnym podwyższeniem stężenia bilirubiny 2-krotnie powyżej górnej granicy normy (po zmniejszeniu i ustabilizowaniu aktywności tych parametrów, można rozważyć powrót do leczenia, bez ponownej kwalifikacji chorego);</p> <p>4) ciężkie zaburzenia funkcjonowania wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha) – dotyczy wyłącznie terapii eleksakaftorem/ tezakaftorem /iwakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem;</p> <p>5) wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia zgodnie z decyzją lekarza;</p> <p>6) okres ciąży lub planowania ciąży lub karmienia piersią (wyłączenie czasowe, na okres trwania ciąży, planowania ciąży i karmienia piersią), (zalecenie wynika z braku wystarczających danych bezpieczeństwa; stosowanie jest możliwe, o ile lekarz prowadzący i pacjentka wyrażą na to zgodę);</p> <p>7) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych leków lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku, uniemożliwiających kontynuację leczenia;</p> <p>8) wystąpienie chorób lub stanów, które według oceny lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;</p>	<p>Dawka wieczorna: 1 tabletką zawierająca 150 mg iwakaftoru.</p> <p>2. Modyfikacja dawkowania</p> <p>Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiedniego leku.</p>	<p>leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ);</p> <p>2) uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia, w tym przekazywanie danych dotyczących wskaźników efektywności terapii zawartych w punkcie 2;</p> <p>3) Przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ;</p> <p>4) Obecność lub zarejestrowanie w ciągu 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia pacjenta w polskiej części Europejskiego Rejestru Mukowiscydozy oraz rzetelne i terminowe wprowadzanie danych wymaganych przez protokół Rejestru.</p>
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>9) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania;</p> <p>10) wycofanie zgody na monitorowanie efektów klinicznych leczenia na podstawie danych zebranych przez świadczeniodawcę lub płatnika w systemach informatycznych oraz w polskiej części Europejskiego Rejestru Mukowiscydozy;</p> <p>11) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia, ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego.</p>		
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--

Spis rysunków

Rys. 1. Algorytm rozpoznawania mukowiscydozy po badaniu przesiewowym. 16

Spis tabel

Tab. 1. Klasy mutacji genu CFTR.	13
Tab. 2. Grupy mutacji CFTR wg stopnia utraty CFTR-zależnego transportu jonów chloru - zmodyfikowana klasyfikacja stosowana w programie badań klinicznych modulatorów CFTR.....	14
Tab. 3. Objawy mukowiscydozy w momencie rozpoznania w populacji nieobjętej badaniem przesiewowym w zależności od wieku pacjenta.	18
Tab. 4. Zakres fenotypów klinicznych związanych z 2 mutacjami genu CFTR.	19
Tab. 5. Powikłania mukowiscydozy.	21
Tab. 6. Rozkład populacji chorych na mukowiscydozę na koniec 2022 r.	23
Tab. 7. Odsetek osób dorosłych wśród chorych ze zwłóknieniem wielotorbielowatym w Polsce i wybranych krajach wysoko rozwiniętych.	24
Tab. 8. Liczba zgonów z powodu mukowiscydozy w Polsce w latach 2000-2016.	25
Tab. 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej	29
Tab. 10. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu - Kaftrio.	35
Tab. 11. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu - Kalydeco.	36
Tab. 12. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.....	38
Tab. 13. Zalecenia dotyczące dawkowania.....	40
Tab. 14. Działania niepożądane.	42
Tab. 15. Ceny Kaftrio® i Kalydeco®.	45
Tab. 16. Ceny preparatów Kaftrio® i Kalydeco® - bez RSS.....	47
Tab. 17. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii mukowiscydozy z co najmniej jedną mutacją F508del.	48
Tab. 18. Rekomendacje refundacyjne dla terapii eleksaftor/tezakaftor/iwakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem.....	49
Tab. 19. Zestawienie wybranych komparatorów.....	61
Tab. 20. Zalecenia dotyczące dawkowania - iwakaftor w monoterapii.	64
Tab. 21. Działania niepożądane.	67
Tab. 22. Zwiększenie aktywności aminotransferaz u pacjentów w wieku od 4 miesięcy do <12 lat leczonych iwakaftorem w monoterapii.....	69
Tab. 23. Zalecenia dotyczące dawkowania.	70
Tab. 24. Działania niepożądane.....	72

Tab. 25. Zalecenia dotyczące dawkowania.	75
Tab. 26. Działania niepożądane.....	76
Tab. 27. Wagi punktów końcowych wg GRADE.....	81
Tab. 28. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	83

Bibliografia

- Adamoli 2023** Arianna Adamoli, Annalisa Orenti, and Anna Zolin. ECFSPR Annual Report 2021. Published: 2023.
https://www.ecfs.eu/sites/default/files/Annual%20Report_2021_09Jun2023_ECFSPR_final.pdf [Dostęp: 12.02.2024r.]
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016. Warszawa, sierpień 2016.
https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf [Dostęp: 12.02.2024r.]
- APD AESTIMO** Analiza Problemu Decyzyjnego. Kaftrio® + Kalydeco® (eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa (CFTR).
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/089/AW/89_AW_OT.4231.43.2022_Kaftrio_Kalydeco_APD_REOPTR.pdf [Dostęp: 12.02.2024r.]
- AWMSG 2020** All Wales Therapeutics and Toxicology Centre. ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor (Kaftrio®) <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/ivacaftor-tezacaftor-elexacaftor-kaftrio/> [Dostęp: 14.02.2024r.]
- Butnariu 2021** Butnariu LI, Țarcă E, Cojocaru E, Rusu C, Moisă ȘM, Leon Constantin MM, Gorduza EV, Trandafir LM. Genetic Modifying Factors of Cystic Fibrosis Phenotype: A Challenge for Modern Medicine. *J Clin Med.* 2021 Dec 13;10(24):5821.
- CADTH 2021** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<https://www.cadth.ca/elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor-and-ivacaftor> [Dostęp: 14.02.2024r.]
- CADTH 2022** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<https://www.cadth.ca/elexacaftortezacaftorivacaftor-and-ivacaftor> [Dostęp: 14.02.2024r.]
- CADTH 2023** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<https://www.cadth.ca/elexacaftortezacaftorivacaftor-and-ivacaftor-0> [Dostęp: 14.02.2024r.]
- CFC 2022** Canadian Clinical Consensus Guideline for Initiation, Monitoring and Discontinuation of CFTR Modulat Cystic Fibrosis or Therapies for Patients with June 2022
- CFF 2018** Ren CL, Morgan RL, Oermann C, Resnick HE, Brady C, Campbell A, DeNagel R, Guill M, Hoag J, Lipton A, Newton T, Peters S, Willey-Courand DB, Naureckas ET. Cystic Fibrosis Foundation Pulmonary Guidelines. Use of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulator Therapy in Patients with Cystic Fibrosis. *Ann Am Thorac Soc.* 2018 Mar;15(3):271-280.

ChPL Kaftrio	CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO Kaftrio https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/kaftrio-epar-product-information_pl.pdf [Dostęp: 14.02.2024r.]
ChPL Kalydeco	CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO Kalydeco https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/kalydeco-epar-product-information_pl.pdf [Dostęp: 15.02.2024r.]
ChPL Orkambi	CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO Orkambi https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/orkambi-epar-product-information_pl.pdf [Dostęp: 14.02.2024r.]
ChPL Symkevi	CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO Symkevi https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/symkevi-epar-product-information_pl.pdf [Dostęp: 14.02.2024r.]
Corriveau 2018	Corriveau S, Sykes J, Stephenson AL. Cystic fibrosis survival: the changing epidemiology. <i>Curr Opin Pulm Med.</i> 2018 Nov;24(6):574-578.
ECFS 2022	Southern KW, Castellani C, Lammertyn E, Smyth A, VanDevanter D, van Koningsbruggen-Rietschel S, Barben J, Bevan A, Brokaar E, Collins S, Connett GJ, Daniels TWV, Davies J, Declercq D, Gartner S, Gramegna A, Hamilton N, Hauser J, Kashirskaya N, Kessler L, Lowdon J, Makukh H, Martin C, Morrison L, Nazareth D, Noordhoek J, O'Neill C, Owen E, Oxley H, Raraigh KS, Raynal C, Robinson K, Roehmel J, Schwarz C, Sermet I, Shteinberg M, Sinha I, Takawira C, van Mourik P, Verkleij M, Waller MD, Duff A. Standards of care for CFTR variant-specific therapy (including modulators) for people with cystic fibrosis. <i>J Cyst Fibros.</i> 2023 Jan;22(1):17-30.
EMA 2012	European Medicines Agency. Appendix 4 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Dec 2012;EMA/CHMP/703715/2012. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137127.pdf
EMA 2020b	European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report - Kaftrio. EMA/385871/2020 Rev.1, 10 July 2020. Dostępny online: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kaftrio (plik "Kaftrio: EPAR - Public assessment report"). [Dostęp: 12.02.2024 r.]
EMA 2021	European Medicines Agency. Assessment report Kaftrio International non-proprietary name: ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor. 11 November 2021 EMA/713972/2021 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).
EMA 2023	European Medicines Agency. Assessment report Kaftrio International non-proprietary name: Ivacaftor / Tezacaftor / Elexacaftor. 14 September 2023 EMA/CHMP/300920/2023 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).
FDA 2018	U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration Oncology Center of Excellence, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Guidance for Industry. December 2018.
HAS 2022, 2023	Haute Autorité de Santé. KAFTRIO / KALYDECO (KAFTRIO : ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor / KALYDECO : ivacaftor) https://www.has-

- sante.fr/jcms/p_3220496/fr/kaftrio/-kalydeco-kaftrio-ivacaftor/-tezacaftor/-elexacaftor/-kalydeco-ivacaftor [Dostęp: 14.02.2024r.]
- ICD-10 2019** International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10). Version 2019. <https://icd.who.int/browse10/2019/en> [Dostęp: 12.02.2024r.]
- IQWiG/
G-BA 2021,
2022** Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen/Gemeinsamer Bundesausschuss <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1031/#zugehoerige-verfahren> [Dostęp: 14.02.2024r.]
- Mazurek 2021** Mazurek H. Mukowiscydoza. W: Interna Szczeklika. Medycyna Praktyczna, Kraków 2021
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*. 2009 Jul 21;339:b2535. doi: 10.1136/bmj.b2535. PMID: 19622551; PMCID: PMC2714657.
- MP 2023** Medycyna praktyczna. <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.9>. [Dostęp 12.02.2024r.]
- NCPE 2022** National Centre for Pharmacoeconomics. Ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor (Kaftrio®). HTA ID: 22022 <https://www.ncpe.ie/ivacaftor-tezacaftor-elexacaftor-kaftrio/> [Dostęp: 14.02.2024r.]
- NICE 2017** National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Cystic fibrosis: diagnosis and management: NICE guideline. Published: 25 October 20
- NICE 2023** National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Elexacaftor, tezacaftor and ivacaftor fixed dose combination therapy for treating cystic fibrosis with the F508del mutation [ID1661]. <https://www.nice.org.uk/guidance/discontinued/gid-ta10566>. [Dostęp 14.02.2024r.]
- Obwieszczenie
e MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r.
- PBAC 2021** Pharmaceutical Benefits Scheme <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-12/files/elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor-psd-december-2021.pdf> [Dostęp: 14.02.2024r.]
- PBAC 2023** Pharmaceutical Benefits Scheme <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-11/elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor-Trikafta-PSD-November-2022> [Dostęp: 14.02.2024r.]
- PTAC 2023** The Pharmaceutical Management Agency. <https://pharmac.govt.nz/news-and-resources/consultations-and-decisions/2023-03-07-decision-to-fund-elexacaftor-with-tezacaftor-and-ivacaftor-trikafta-for-people-with-cystic-fibrosis> [Dostęp: 14.02.2024r.]
- Rachel 2020** Rachel M, Topolewicz S, Śliwczyński A, Galiniak S. Managing Cystic Fibrosis in Polish Healthcare. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Oct 20;17(20):7630.
- RBH 2023** Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust. Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis Royal Brompton Hospital 2023

Rozporządzenie MZ 2023	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Sands 2017a	Sands D, Walicka-Serzysko K, Doniec Z, et al. ReKOMendacje Postępowania w mukowiscydozie (cystic fibrosis; CF) dla lekarzy Podstawowej Opieki Zdrowotnej - KOMPAS CF - część 1. <i>Pediatrics Polska</i> 92 (2017) 431-445.
Sands 2017b	Sands D, Walicka-Serzysko K, Doniec Z, et al. ReKOMendacje Postępowania w mukowiscydozie (cystic fibrosis; CF) dla lekarzy Podstawowej Opieki Zdrowotnej - KOMPAS CF - część 2. <i>Pediatrics Polska</i> Volume 92, Issue 5, September-October 2017, Pages 602-614.
Sands 2019	Sands D. (red.), Kozierekiewicz A, Skoczylas-Ligocka A, Cofta S. i wsp. Raport: Opieka nad chorymi na mukowiscydozę w Polsce. Stan obecny i rekomendacje poprawy. Warszawa-Kraków 2019. https://ptwm.org.pl/assets/file/501,raport_druk.pdf [Dostęp: 12.02.2024 r.]
Scotet 2020	Scotet V, L'Hostis C, Férec C. The Changing Epidemiology of Cystic Fibrosis: Incidence, Survival and Impact of the CFTR Gene Discovery. <i>Genes (Basel)</i> . 2020 May 26;11(6):589.
Ustawa refundacyjna 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (t.j. Dz. U. z 2023 r. poz. 826, 1733, 1938 i 2105.)
Zorginstituutnederland 2022a	GVS-advies uitbreiding bijlage 2-voorwaarden elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®) in combinatie met ivacaftor (Kalydeco®). https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2022/03/22/gvs-advies-elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor-kaftrio-met-ivacaftor-kalydeco [Dostęp: 14.02.2024r.]
Zorginstituutnederland 2022b	GVS-advies elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®) met ivacaftor monopreparaat (Kalydeco®) uitbreiding nadere voorwaarden. https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2022/06/20/gvs-advieselexacaftor-tezacaftor-ivacaftor-kaftrio-met-ivacaftor-kalydeco-uitbreiding-nadere-voorwaarden [Dostęp: 14.02.2024r.]